Über Versuche zur Strukturbestimmung von Abkömmlingen des Pyrazols, Isoxazols und Cyan-cyclohexanons

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Philosophischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Franz Enbergs
aus Gladbeck (Westfalen)

Marburg 1931

Druck von Thomas & Hubert, Weida i. Thür.

Als Dissertation angenommen am 16. Dezember 1930.

Berichterstatter:
Geheimer Regierungsrat Professor Dr. K. v. Auwers.

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1930.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Mutter
und dem Andenken meines Vaters!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547924_0045

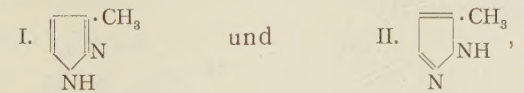
Theoretischer Teil.

A. Untersuchungen in der Dihydronaphto-pyrazol-Reihe.

I. Alkyl- und Aryl-Derivate.

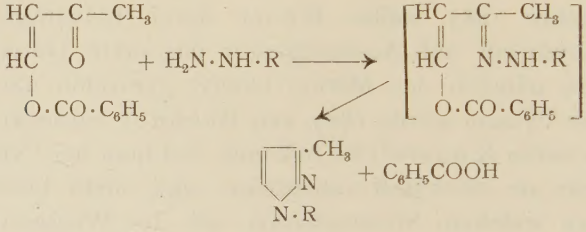
Im Jahre 1883 stellte Knorr durch Einwirkung von Phenylhydrazin auf Acetessigester das erste Derivat des Pyrazols, nämlich das Methyl-phenyl-pyrazolon dar. Das einfache Pyrazol wurde 1889 von Buchner entdeckt. Aus den Arbeiten Knorrs[1]) ist bekannt, daß man bei Pyrazolen, die nicht am Stickstoff substituiert sind, nicht bestimmen kann, an welchem Stickstoffatom sich der Wasserstoff befindet. Es ist also das 3-Methyl-pyrazol identisch mit dem 5-Methyl-pyrazol. Knorr erklärte dies durch seine Oszillationstheorie. Wurde der Imino-Wasserstoff durch einen Kohlenwasserstoff- oder Säure-Rest ersetzt, so war in gewissen Fällen die Möglichkeit der Isomerie gegeben. Doch blieb in der Regel die Struktur der einzelnen Verbindungen unbekannt.

K. von Auwers und seine Schüler machten es sich zur Aufgabe, in den verwickelten Verhältnissen der Pyrazole Klarheit zu schaffen und zu einer einwandfreien Konstitutionsbestimmung zu gelangen. K. von Auwers und Broche[2]) gingen aus vom 3-(5)-Methyl-pyrazol, das in zwei Formen



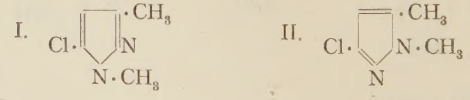
[1]) A. **279**, 181 (1894).
[2]) B. **55**, 3880 (1922).

die nach Knorr identisch sind, auftreten kann. Wider Erwarten erhielten die Autoren bei allen Alkylierungsmethoden nur eins der beiden möglichen N-Alkyl-Isomeren im Gegensatz zum Verhalten der Indazole. Um festzustellen, ob das 1,3- oder 1,5-Derivat vorlag, brachte man den Benzoesäureester des Oxymethylen-acetons einmal mit Methylhydrazin, dann mit Benzylhydrazin in Reaktion. Die so erhaltenen Produkte erwiesen sich identisch mit denen, die bei den Alkylierungen entstanden waren. Da man sich den Reaktionsverlauf folgendermaßen vorstellen zu müssen glaubte:



sah man in den erhaltenen Produkten 1,3-Derivate. Bestärkt wurde man in dieser Ansicht durch die Tatsache, daß man bei der Einwirkung von Phenylhydrazin auf jenen Ester als einziges Reaktionsprodukt das bekannte 1-Phenyl-3-methyl-pyrazol erhielt, über dessen Struktur kein Zweifel bestand. Auf Grund dieser Versuche nahm man an, daß die 1,5-Derivate so unbeständig seien, daß sie sich, falls intermediär entstanden, sofort in die 1,3-Derivate umlagerten.

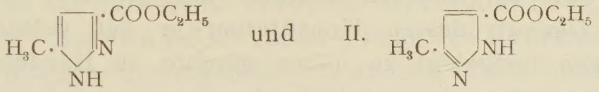
In auffallendem Gegensatz zu dieser Unbeständigkeit der 1,5-Dialkylpyrazole stand aber die Auffindung zweier isomerer, chlorierter Dialkylpyrazole von Rojahn[1]), des 1,3-Dimethyl-5-chlor-pyrazols (I) und des 1,5-Dimethyl-3-chlor-pyrazols (II).



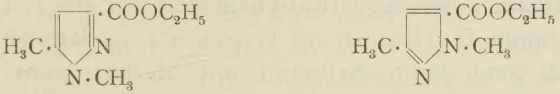
[1]) B. 55, 2959 (1922).

Weitere Versuche von K. von Auwers, F. Niemeyer und H. Mauß[1]) bestätigten diese Tatsache. Die Autoren stellten sogar fest, daß die Dialkyl-chlor-pyrazole vom Typus (II) die begünstigtere Form darstellten. Diese Beständigkeit der 1,5-Derivate führte man auf den Eintritt des Chloratoms in den Pyrazolkern zurück.

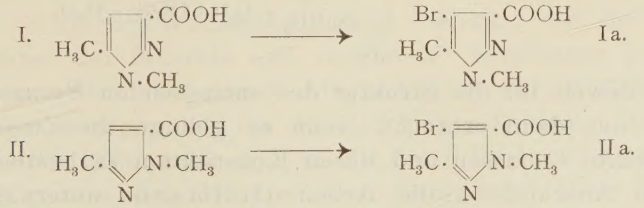
K. von Auwers und H. Hollmann[2]) untersuchten nun den Einfluß anderer negativer Substituenten auf die Pyrazole. Sie gingen aus vom 3-(5)-Methyl-pyrazol-carbonsäure-äthylester, für den die beiden Formen



denkbar sind. Bei der Alkylierung dieses Esters erhielten sie zwei isomere Dimethyl-pyrazol-carbonsäure-äthylester



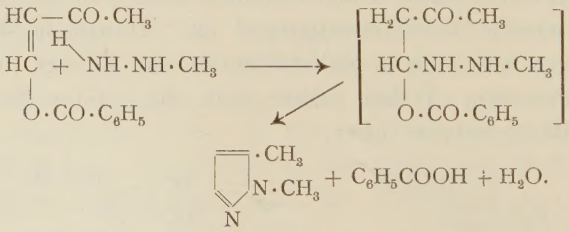
Diese wurden verseift und durch Abspaltung von CO_2 aus den entstandenen Säuren bekam man die entsprechenden Pyrazole. Zum Konstitutionsbeweis wandte man die V. Meyersche Veresterungsregel an. Hiernach läßt sich eine Säure mit 2 ortho-Substituenten nur schwer oder gar nicht verestern. Daher führte man die beiden Säuren in ihre 4-Bromderivate über:



[1]) J. pr. (2) **110**, 152, 204 (1925).
[2]) B. **59**, 601, 1282 (1926).

Beim Kochen mit 3%iger methylalkoholischer Salzsäure ließ sich nur eine der beiden Säuren verestern, der daher die Formel (Ia) zukommen mußte. Damit war zugleich die Konstitution der Stammsäure (I) und der beiden Verbindungen (IIa) und (II) bestimmt. An der Struktur der aus den Säuren erhältlichen Dimethylpyrazole war auch nicht zu zweifeln. Wider Erwarten waren die beiden Pyrazole nicht, wie man nach den früheren Versuchen von Broche annehmen mußte, identisch, sondern verschieden. Fernerhin ergab der Mischschmelzpunkt, der von Hollmann und Broche dargestellten Pikrate, daß letzterer nicht das 1,3-Derivat, dessen Konstitution er auf verschiedenen Wegen festgelegt zu haben glaubte, in Händen gehabt hatte, sondern das 1,5-Derivat.

Aus diesem Ergebnis ersieht man, daß es unmöglich ist, durch Kondensation von β-Diketonen oder deren Estern mit Hydrazin einen Konstitutionsbeweis für die Pyrazole zu liefern, zumal Hollmann im Gegensatz zu Broche nachwies, daß auch beim Arbeiten mit Methyl- oder Benzylhydrazin beide Isomere auftreten. Aus diesem Befund geht hervor, daß neben dem oben erwähnten noch folgender Reaktionsverlauf möglich ist:

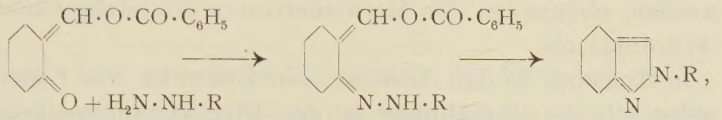


Ein Beweis für die Struktur des entstehenden Pyrazols ist also nur dann erbracht, wenn es gelingt, die Zwischenprodukte zu fassen und deren Konstitution zu bestimmen.

Im Anschluß an die Arbeit Hollmanns unternahmen K. von Auwers, Ottens, Ernecke und Conrad[1]) die

[1]) A. 469, 57 (1929).

Nachprüfung der Verhältnisse in der Tetrahydroindazolreihe. Man hatte früher zur Konstitutionsbestimmung der N-substituierten Hydroindazole entsprechend die Reaktion zwischen dem Benzoesäureester des Oxymethylen-cyclohexanons und substituiertem Hydrazin angewandt und dabei folgenden Reaktionsverlauf:



nach dem nur 2-Derivate entstehen können, für richtig angesehen[1]). Als man jedoch später[2]) fand, daß Hydrazine auf Oxymethylenverbindungen auch in anderer Weise einwirken und zur Bildung von 1-Derivaten führen können, war dieser Beweis schwankend geworden. Tatsächlich bestätigten jedoch die Arbeiten der genannten Autoren die frühere Annahme, d. h. in den untersuchten Fällen verlief die Umsetzung von Methyl- und Benzyl-hydrazin mit dem Benzoesäureester des Oxymethylen-ketons in der vermuteten Weise. Nur in einem Falle war aus besonderen Gründen eine Berichtigung erforderlich. Conrad fand nämlich eine Ausnahme bei den isomeren Methylderivaten des 4, 6-Dimethyl-tetrahydroindazols.

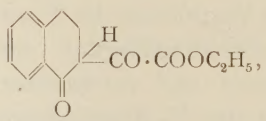
Anders stand es mit den Äthylderivaten. Da Äthylhydrazin nur schwer zu erhalten ist, hatte man die Äthylverbindungen nur durch Äthylierung der Stammsubstanzen dargestellt und zur Verteilung der Formen auf die Isomeren eine Schmelzpunktsregelmäßigkeit benutzt, die bei den Pikraten der Indazole und verwandter Substanzen zu bestehen schien. Bei den N-Alkylindazolen war nämlich gefunden worden, daß die Pikrate der 2-Derivate im allgemeinen höher schmelzen als die der 1-Derivate. Gleiches hatte man bei den Hydroindazolen festgestellt. Diese Regel

[1]) A. 435, 272 (1923); 444, 195 (1925).
[2]) B. 59, 1285 (1926); A. 452, 182 (1927).

hatte man auf die isomeren Methylderivate angewandt und danach die Strukturformeln verteilt. Die Nachprüfung ergab, daß man in der Reihe des 7-Methyl-tetrahydroindazols das Richtige getroffen hatte. Dagegen mußten bei den Abkömmlingen des Tetrahydroindazols, des 5-Methyl- und des 4,6-Dimethyl-tetrahydroindazols die Formeln vertauscht werden, ebenso bei den Methylderivaten des letztgenannten Hydroindazols.

In Analogie zu den Arbeiten von Ernecke und Conrad sollte ich die Verhältnisse in der Dihydronaphto-pyrazolreihe aufklären. Wiegand[1]) hatte bei der Einwirkung von Phenylhydrazin auf Oxymethylen-α-tetralon zwei isomere Phenylderivate erhalten, ebenso fand er zwei isomere Methylderivate der Pyrazolbase bei der Methylierung mit Natriummethylat in Alkohol und beim Erhitzen der Base mit Methyljodid in der Bombe. Alle Versuche Wiegands, die Struktur der einzelnen Verbindungen zu ermitteln, mußten aus den eben besprochenen Gründen unsicher bleiben. Es soll daher hier nicht auf sie eingegangen werden. Erwähnt sei nur, daß Wiegand schließlich die Verteilung der Formeln nach jener vermeintlichen Schmelzpunktsregelmäßigkeit der Pikrate vornahm. Nachdem sich aber mannigfache Ausnahmen von ihr ergeben hatten, war den Wiegandschen Formeln der sichere Boden entzogen worden, und die Strukturbestimmung mußte auf anderem Wege durchgeführt werden.

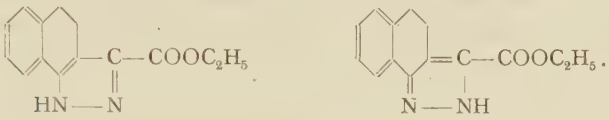
Ausgehend vom α-Tetralon-oxalester



der nach Hückel[2]) aus α-Tetralon und Oxalsäurediäthylester bei Gegenwart von Natriumäthylat hergestellt wurde, gewann ich zunächst durch Einwirkung von Hydrazinhydrat

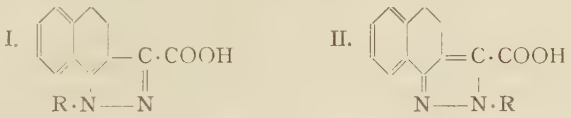
[1]) Wiegand, Dissertation Marburg 1927.
[2]) B. 57, 1286 (1924).

in alkoholischer Lösung den Dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäureäthylester. Dieser bildet wahrscheinlich ein Gemisch von zwei im Gleichgewicht befindlichen Formen:



Isomerie tritt erst durch Substitution am Stickstoff auf.

Zu diesem Zwecke wurde der Ester mit Natriumalkoholat und Halogenalkyl unter Quecksilberverschluß gekocht, bis die Lösung neutral reagierte. Das rohe Estergemisch wurde sofort verseift. So gelangte man zu den beiden isomeren, am Stickstoff alkylierten Dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäuren



Nach der eingangs erwähnten V. Meyerschen Esterifizierungsregel durfte sich nur die Säure (I) mit 3%iger methylalkoholischer Salzsäure verestern lassen. Die Trennung war nach 6—7 stündiger Rückveresterung erreicht. Zur Vorsicht behandelte man die nicht veresterte Säure nochmals 5—6 Stunden mit dem Esterifizierungsmittel. Hierbei wurde nur noch eine ganz geringe Menge Ester gebildet. Die Konstitution der isomeren Säuren war damit festgelegt, ebenso die Struktur der aus ihnen durch Brenzreaktion entstehenden N-Alkyl-dihydronaphto-pyrazole.

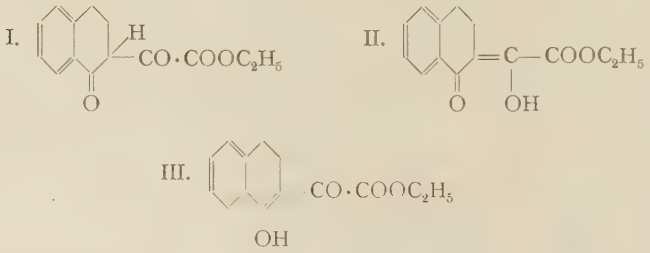
Die Ausbeute bei den Alkylierungen entsprach nicht der Erwartung. Sie schwankte zwischen 30—40% der Theorie. Eine Steigerung ließ sich nicht erzielen, auch wenn man die Versuchsbedingungen abänderte. Die Mengenverhältnisse der isomeren Säuren waren:

64% 1-Methylderivat, 72% 1-Äthylderivat,
36% 2-Methylderivat, 28% 2-Äthylderivat.

Schon hier macht sich eine Bevorzugung der 1-Stellung bemerkbar, die später noch deutlicher zutage treten wird. Das Pikrat des 2-Methyl-dihydronaphto-pyrazols zeigte mit dem des vermeintlichen 2-Derivates von Wiegand starke Depression, dagegen keine mit dem des 1-Derivates. Die Wiegandschen Formeln sind also miteinander zu vertauschen.

Bei der Kondensation von α-Tetralon-oxalester mit substituierten Hydrazinen erwartete man auch beide Isomere zu erhalten. Beim Methylhydrazin traf dies zu. Mit Phenyl- und Benzyl-hydrazin dagegen entstand nur je eins der beiden Derivate, ganz gleich, ob man in salzsaurer oder essigsaurer Lösung, in der Wärme oder Kälte arbeitete. Wie aus dem Versuch zur Konstitutionsbestimmung hervorging, handelte es sich hier um die 1-Derivate. Methylhydrazin lieferte auch das 2-Derivat, sowohl in schwefelsaurer wie in essigsaurer Lösung, jedoch nur in ganz geringer Menge. Zur Erklärung der überwiegenden Bildung von 1-Derivaten können vielleicht die folgenden Betrachtungen dienen.

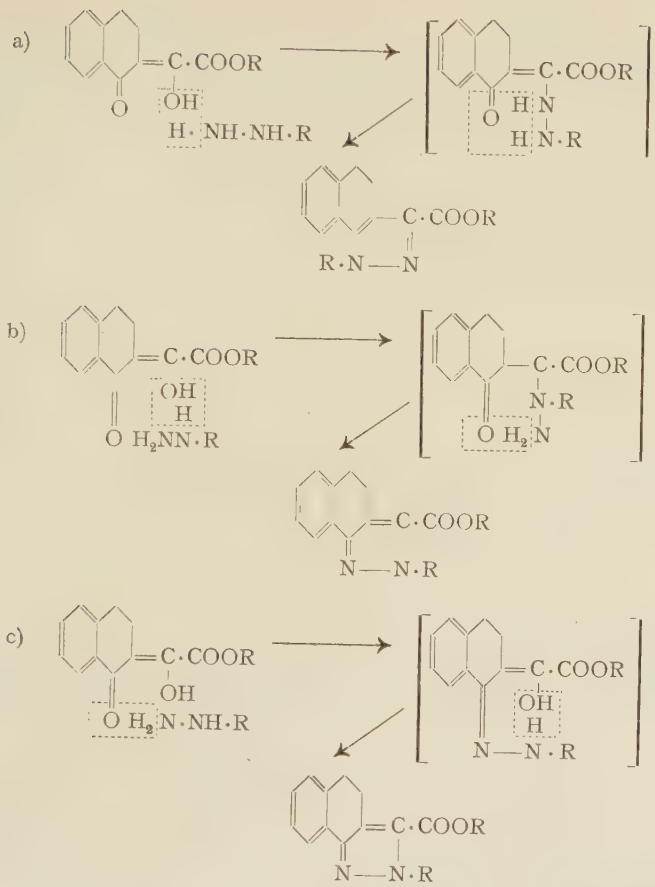
Der α-Tetralon-oxalester kann in drei Formen auftreten:



Wahrscheinlich liegt er als Gemisch von I und II bzw. I und III vor. Nach Claisen[1]) muß II als die begünstigtere Form angesehen werden. Mit dieser kann das Hydrazin in folgender Weise reagieren:

---

[1]) A. 277, 206 (1893).



Nach Claisen kommt c für den Reaktionsverlauf kaum in Betracht, da in analogen Fällen eine Einwirkung fast nur am Enolhydroxyl neben der $-CO_2R$-Gruppe stattfindet. Schema a, das am wahrscheinlichsten ist, liefert 1-Derivate. Allerdings reagiert nach K. von Auwers und H. Mauß[1]) Phenylhydrazin bei Kondensationen mitunter fast nur mit seiner Iminogruppe, was im Falle b zu 2-Derivaten führen müßte.

[1]) A. **452**, 182 (1927).

Nun ist aber nach neueren Beobachtungen anzunehmen, daß die Carboxalkyl-Gruppe eine abstoßende Wirkung auf die Radikale der Hydrazine ausübt, zumal wenn diese so umfänglich sind wie Phenyl und Benzyl. Es kommt daher in diesen Fällen nicht zu Umsetzungen nach b; nur bei Anwesenheit des kleinen Radikals Methyl findet sie in geringem Betrage statt.

Die Hauptergebnisse dieser Untersuchung sind:

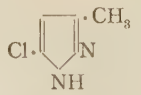
1. Die von Wiegand für 2-Derivate gehaltenen substituierten Dihydronaphto-pyrazole sind 1-Derivate. Die vermeintliche Schmelzpunktsregelmäßigkeit der Pikrate versagt sowohl bei den Methyl- wie bei den Phenyl-derivaten.

2. Die 1-Stellung im Dihydronaphto-pyrazol-carbonester ist begünstigt. Die abstoßende Wirkung des Carboxalkyls überwiegt also den Einfluß des benachbarten Benzolringes.

II. Acylderivate.

Bekanntlich liefern Indazole paarweise isomere N-Acyl-Verbindungen, von denen die eine Form mehr oder weniger labil ist und in die andere umgewandelt werden kann. Dagegen waren weder bei den Tetrahydro-indazolen noch bei den Pyrazolen ähnliche Isomerieerscheinungen beobachtet worden. Man nahm jedoch an, daß, wie bei den Alkylderivaten, auch hier bei der Einführung eines negativen Restes Isomerie auftreten würde.

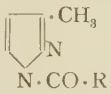
Auf der Suche nach solchen Isomeren erhielten K. von Auwers und H. Mauß[1]), ausgehend vom 3-(5)-Methyl-5-(3)-chlor-pyrazol,



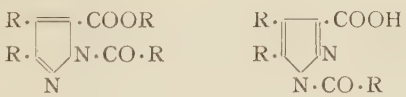
trotz verschiedener Abänderungen der Versuchsbedingungen mit Acetylchlorid nur ein Derivat, und zwar dasselbe, das

[1]) J. pr. (2) 110, 264 (1925).

schon von Michaelis und Rojahn[1]) dargestellt war. Nur ein einziges Mal wurde auch ein niedriger siedendes Präparat gefaßt, doch blieb dessen Natur fraglich. Ebenso lieferten Benzoylchlorid sowie o- und m-Nitrobenzoylchlorid nur eins der beiden möglichen Isomeren. Das Phenyl-chlor-pyrazol verhielt sich anders. Acetyl- und o-Nitro-benzoylchlorid ergaben regelmäßig zwei Isomere, Benzoylchlorid dagegen nur ein Derivat. Auf Grund weiterer Arbeiten erteilten K. von Auwers und W. Daniel[2]) den beständigen Formen der Acylverbindungen die Formel eines 1,3-Derivates.



Cauer[3]) sollte in Analogie zu den Arbeiten Hollmanns[4]) die Verhältnisse für die Acylverbindungen der Methylpyrazole aufklären. Jedoch versagte die sonst zum Ziele führende Methode in diesem Falle. Auf Grund seiner Arbeiten zog Cauer den Schluß, daß bei den acylierten Pyrazol-carbonsäureestern die benachbarte Stellung der beiden in Frage kommenden Substituenten, bei den Säuren dagegen die entferntere begünstigt sei:



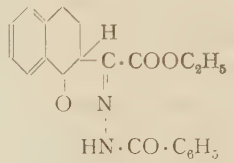
Spätere Arbeiten von K. von Auwers und E. Cauer[5]) ergaben jedoch, daß auch bei den Estern die entferntere Stellung bevorzugt ist.

Diese Verhältnisse sollten nun auch in der Dihydronaphtopyrazol-reihe untersucht werden. Zunächst ließ man Benzoylhydrazin auf eine alkoholische Lösung von α-Tetralon-oxal-

---

[1]) B. 50, 752 (1917).
[2]) J. pr. (2) 110, 235 (1925).
[3]) E. Cauer, Dissertation Marburg 1928.
[4]) H. Hollmann, Dissertation Marburg 1926.
[5]) J. pr. (2) 130, 177 (1930).

ester einwirken in der Erwartung, daß man ebenso wie bei den Alkyl- bzw. Aryl-hydrazinen zu einem am Stickstoff substituierten Dihydronaphto-pyrazol-carbonsäureester gelangen würde. Es entstand hingegen nur das Benzoylhydrazon des α-Tetralon-oxalesters, dem unter Berücksichtigung der Ergebnisse Cauers folgende Formel zu erteilen ist:



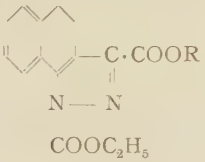
Durch Kochen mit Eisessig konnte Ringschluß nicht erzielt werden, ebenso wie es Cauer beim entsprechenden Hydrazon des Acetonoxalesters nicht gelang. Auch beim Benzoylhydrazon des Oxymethylen-α-tetralons trat keine Ringbildung ein, weder beim Kochen mit Eisessig, noch beim Erhitzen im Luftbad auf 200—250°, noch endlich beim Kochen mit wasserfreier Ameisensäure.

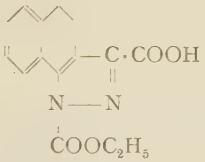
Diese Versuche sollten auf die Säure übertragen werden. Zwecks Verseifung des α-Tetralon-oxalesters hielt man sich zunächst an die Vorschrift von Kötz und Michels[1]). Man erhielt aber den Ausgangsester zurück. Auch Abänderungen der Versuchsbedingungen, wie größerer Säurezusatz und längeres Durchleiten von Wasserdampf, hatten keinen Erfolg. Ebensowenig führte die Vorschrift von Mumm und Bergell[2]) zum Ziel. Leider mußte daher diese Versuchsreihe abgebrochen werden, während analoge Versuche mit der Cyclohexanon-oxalsäure zur Bestätigung der Cauerschen Feststellung, betreffend die Verhältnisse bei den acylierten Pyrazol-carbonsäuren, beigetragen haben. Bei der Kondensation dieser Säure mit Acyl-hydrazinen wurden nämlich nur 1-Derivate der Tetrahydro-indazol-carbonsäure erhalten[3]).

---

[1]) A. **350**, 204 (1906).
[2]) B. **45**, 3040 (1913).
[3]) E. Wolter, Dissertation Marburg 1930; J. pr. (2) **130**, 204 (1930).

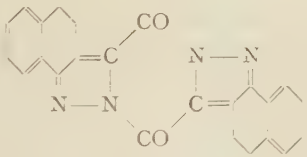
Ausgehend von der Dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure bzw. deren Ester untersuchte man nun die Einwirkung von verschiedenen Säurechloriden. Bei allen Acylierungen wurde stets nur ein einheitliches Produkt erhalten. Eine Ausnahme bildete das Benzoylchlorid, worauf noch näher eingegangen wird. Wegen der geringen Haftfestigkeit des Acetylrestes kam für diese Substanz die Anwendung der V. Meyerschen Esterifizierungsregel, zwecks Entscheid ob ein 1- oder 2-Derivat vorlag, nicht in Betracht. Ein geeigneter Substituent lag dagegen in der Carbäthoxy-Gruppe vor. Hierbei zeigte sich, daß sich sowohl beim Ester wie bei der Säure das 1-Derivat





gebildet hatte, also in beiden Fällen die entferntere Stellung der beiden fraglichen Substituenten bevorzugt wird. Dasselbe war bei der analogen Tetrahydro-indazol-carbonsäure der Fall.

Ein unerwartetes Ergebnis trat bei der Einwirkung von Benzoylchlorid auf den Dihydronaphto-pyrazol-carbonsäureester ein. Denn hier wirkte das Säurechlorid nicht substituierend, sondern es rief die Bildung eines Diketopiperazins hervor:



Cauer fand diesen Reaktionsverlauf bei der Acylierung seiner Pyrazol-carbonsäuren, aber nie bei ihren Estern. Entscheidend für den Verlauf der Reaktion ist hier vielleicht die hohe Temperatur von 150—170°, auf die erhitzt werden

mußte, da unterhalb keine Chlorwasserstoff-Entwicklung zu beobachten war. In wie verschiedener Weise Säurechloride mit Pyrazol- und Hydro-indazol-carbonsäuren in Reaktion treten können, geht aus den Arbeiten von K. von Auwers mit E. Cauer[1]) und E. Wolter[2]) hervor.

Das erhaltene Diketopiperazin teilt die Eigenschaften der von Cauer dargestellten Vertreter dieser Klasse. Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 300°, fernerhin ist es ausgezeichnet durch seine Unlöslichkeit.

Acetylchlorid und Chlorkohlensäureäthylester wirkten in ganz geringem Maße anhydrisierend auf die Dihydronaphtopyrazol-3-carbonsäure. Beim Essigsäureanhydrid trat nur Substitution ein.

B. Versuche in der Isoxazol- und Tetrahydrobenzisoxazol-Reihe.

Claisen und Lowman[3]) entdeckten im Jahre 1888 die Körperklasse der Isoxazole, deren ersten Vertreter sie aus Benzoylaceton und Hydroxylamin gewannen. Allerdings war dieser Körper bereits 1884 von Ceresole[4]) erhalten worden, doch hatte dieser Forscher ihn als Monoxim des Benzoylacetons aufgefaßt. Auf Veranlassung Claisens untersuchte Zedel[5]) die von Combes[6]) als Monoxim des Acetylacetons angesehene Verbindung und wies nach, daß diese ebenfalls ein Isoxazol ist.

Claisen vertrat den Grundsatz, daß das Hydroxylamin primär stets die negativere Gruppe angreift. Er nahm daher

---

[1]) B. **61**, 2402 (1928).
[2]) B. **63**, 479 (1930).
[3]) B. **21**, 1149 (1888).
[4]) B. **17**, 812 (1884).
[5]) B. **21**, 2178 (1888).
[6]) A. ch. 1887, 215.

bei der Umsetzung von Benzoylaceton mit Hydroxylamin folgenden Reaktionsverlauf an:

Das entstandene Produkt war danach als das α-Phenyl-γ-methyl-isoxazol oder anders bezeichnet als das 3-Methyl-5-phenyl-isoxazol aufzufassen. Bei weiteren Versuchen ergab sich jedoch, daß die Annahme Claisens nicht allgemein gültig war. So erhielt Lanzendörffer[1]) bei der Einwirkung von Hydroxylamin auf Oxymethylenaceton je nach den Bedingungen bald das α-, bald das γ-Derivat. Nach der Auffassung von Claisen hätte aber nur oder wenigstens zum größten Teile das α-Derivat entstehen dürfen, da Formyl negativer als Acetyl ist.

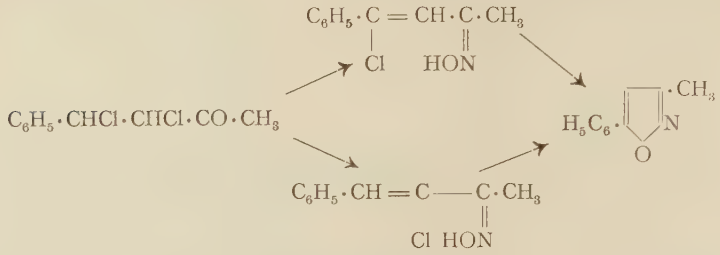
Die Aufklärung der Konstitution der Isoxazole war bei den monosubstituierten Abkömmlingen einfach, da sich nach Claisen[2]) die α-Derivate durch Natriumäthylat glatt in Cyanketone aufspalten lassen:

was die γ-Derivate nicht tun.

Dagegen bereitete die Konstitutionsbestimmung der gleichzeitig in 3- und 5-Stellung substituierten Isoxazole Schwierigkeiten, da sie gegen Natriumäthylat beständig sind. Die Struktur des von Claisen zuerst erhaltenen Methyl-phenyl-isoxazols ist durch eine Arbeit von C. Goldschmidt[3]) bewiesen worden. Durch Einwirkung von Hydroxylamin-chlorhydrat auf Dichlor-benzyliden-aceton in alkoholischer Lösung erhielt er zunächst das Oxim des Monochlor-

[1]) B. **25**, 1787 (1892).
[2]) B. **24**, 130 (1891).
[3]) B. **28**, 1532 (1894).

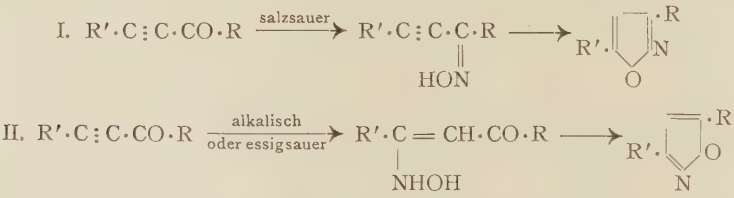
benzyliden-acetons, das durch weiteres Behandeln mit Natronlauge den Ring zum Isoxazol schloß:



Wie Analyse und Schmelzpunkt ergaben, war es der bereits von Claisen dargestellte Körper. Aus seiner Bildungsweise ging hervor, daß man ein 3-Methyl-5-phenyl-isoxazol in Händen hatte.

Später glaubten auch C. Moureu und M. Brachin[1]) durch ihre Synthese disubstituierter Isoxazole aus Phenyl-acetyl-acetylen und Hydroxylamin einen sicheren Konstitutionsbeweis für diese Körperklasse geliefert zu haben.

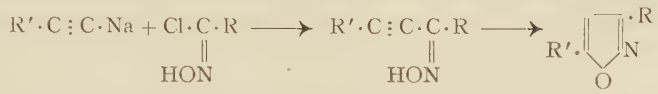
Neuerdings hat aber C. Weygand[2]) nachgewiesen, daß nicht, wie allgemein angenommen wurde, die Bildung der Isoxazole stets über intermediär entstehende Ketoxime (I) verläuft, sondern daß unter veränderten Versuchsbedingungen auch eine Anlagerung von Hydroxylamin an die dreifache Bindung (II) stattfinden kann:



Im Verlaufe seiner Arbeiten konnte jedoch Weygand[3]) einen unzweifelhaften Beweis für die Konstitution der in

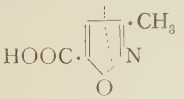
[1]) C. r. **137**, 796 (1903); C. 1904, I, 43.
[2]) B. **58**, 1477 (1925).
[3]) A. **459**, 132 (1927).

3, 5-Stellung substituierten Isoxazole erbringen. Er setzte Hydroxamsäurechloride mit Natrium-acetyliden um. Bei dieser Reaktion müssen sich zuerst die Oxime der Acetylenketone bilden:



Nachdem Claisen festgestellt hatte, daß je nach den Versuchsbedingungen aus Oxymethylenketonen und Hydroxylamin bald das α-, bald das γ-Derivat sich bildete, untersuchte er auch die Verhältnisse beim Acetonoxalester. Claisen und Tingle[1]) erhielten eine Carbonsäure vom Schmelzpunkt 175°. Entsprechend der eingangs erwähnten Auffassung Claisens wurde diese Substanz als α-Methyl-isoxazol-γ-carbonsäure angesprochen. Unter anderen Bedingungen bekamen Claisen und Schob[2]) als Hauptprodukt eine Säure, die bei 210—211° schmolz.

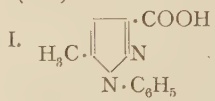
Durch Abspaltung von CO_2 aus diesen Säuren hoffte Claisen nun zu den bekannten α- bzw. γ-Methyl-isoxazolen zu gelangen und so für diese Substanzen einen Konstitutionsbeweis liefern zu können. Dieser Versuch schlug indessen fehl, da sich die Säuren, entgegen den analog gebauten Pyrazolcarbonsäuren, beim Erhitzen über den Schmelzpunkt vollkommen zersetzten. Schob[2]) unternahm nun die trockene Destillation des Calciumsalzes der hochschmelzenden Säure mit überschüssigem Calciumhydroxyd. Hierbei entstand aber auch nicht das erwartete Isoxazol, sondern in einer Ausbeute von 57% der Theorie Acetonitril. Nach diesem Befund wurde der Säure die Konstitution einer γ-Methyl-isoxazol-α-carbonsäure zugeschrieben, da aus ihr leicht sich Acetonitril bilden kann:



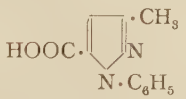
[1]) B. **24**, 3908 (1891).

[2]) A. Schob, Dissertation Kiel 1899.

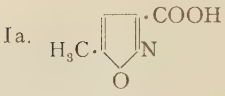
Aus diesem Ergebnis und mit Rücksicht auf die Schmelzpunktsverhältnisse der diesen Säuren analog gebauten Phenyl-methyl-pyrazol-carbonsäuren (I) und (II) erteilte Claisen den Methyl-isoxazol-carbonsäuren die Formeln (Ia) und (IIa)



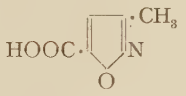
Fp. 136°



Fp. 189—190°.



Fp. 178°



Fp. 210—211°.

Da die Kondensation von Cyclohexanon-oxalester bzw. dessen Säure mit Hydroxylamin anders verlief als man nach den Arbeiten von Zöpfchen[1]) und Schob[2]) erwartete, so sollen hier zunächst die mit den Methyl-isoxazol-carbonsäuren und mit dem 3-Methyl-5-phenyl-isoxazol angestellten Versuche besprochen werden.

Die isomeren Isoxazol-carbonsäuren erhielt man nach den Angaben von Zöpfchen und Schob aus Acetonoxalester und Hydroxylamin. Dann stellte man sich die entsprechenden Äthylester her, um festzustellen, ob diese Substanzen sich optisch charakteristisch unterscheiden würden. Dieses war aber nicht der Fall, wie die folgenden Daten beweisen:

	t	d_4	n_α	n_{He}
α-Methyl-Derivat[3])	56,6°	1,0903	1,44162	1,44501
γ-Methyl-Derivat	56,8°	1,0882	1,44275	1,44613

	$E\,\Sigma_\alpha$	$E\,\Sigma_D$	$E(\Sigma_\beta-\Sigma_\alpha)$	$E(\Sigma_\gamma-\Sigma_\alpha)$
α-Methyl-Derivat[3])	− 0,08	− 0,06	+ 1 %	+ 5 %
γ-Methyl-Derivat	+ 0,02	+ 0,03	+ 8 %	+ 9 %

[1]) H. Zöpfchen, Dissertation Kiel 1899.
[2]) A. Schob, Dissertation Kiel 1899.
[3]) Bestimmung von Herrn Dr. F. Bergmann.

Nach C. Goldschmidt[1]) gelangte man bei der Behandlung von 3-Methyl-5-phenyl-isoxazol mit alkoholischem Ammoniak in der Bombe zum 3-Methyl-5-phenyl-pyrazol. Hiernach war zu erwarten, daß man bei der Einwirkung von Anilin auf die Methyl-isoxazol-carbonsäuren disubstituierte Pyrazol-carbonsäuren erhalten würde, deren Struktur sich dann leicht nach der V. Meyerschen Esterifizierungsregel feststellen lassen mußte. Daraus würde sich dann auch einwandfrei die Konstitution der Isoxazol-carbonsäuren ergeben. Die α-Methyl-isoxazol-γ-carbonsäure reagierte aber mit Anilin überhaupt nicht, während die γ-Methyl-isoxazol-α-carbonsäure nur das Anilid bildete. Auch die Einwirkung von alkoholischem Ammoniak zeitigte kein Ergebnis. Die erste Säure lieferte beim Erhitzen auf 220—240° ein vollkommen verharztes Produkt, bei 140° ein Gemisch der Ammoniumsalze beider Säuren. Sie hatte sich also teilweise in die höher schmelzende Säure umgelagert, eine Tatsache, auf die Zöpfchen bereits hinweist. Ferner erhielt man einen hochschmelzenden, in Soda und Wasser unlöslichen Anteil in geringer Menge, der aber nicht zu identifizieren war. Bei der γ-Methyl-isoxazol-α-carbonsäure milderte man beim ersten Versuch die Bedingungen und hielt die Temperatur während 8 Stunden auf 140°. Auch hier hatte sich nur das Ammoniumsalz gebildet. Bei Steigerung der Temperatur auf 170—180° trat ebenfalls Verharzung ein.

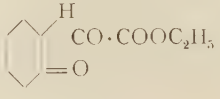
Da diese Versuche fehlschlugen, ließ man alkoholisches Ammoniak genau nach der Vorschrift von C. Goldschmidt[1]) auf das 3-Methyl-5-phenyl-isoxazol, das man nach Ceresole[2]) darstellte, einwirken. Man erhitzte 14 Stunden auf 230—240°. Hiernach war die Substanz fast ganz verharzt. Bei der Aufarbeitung zeigte sich, daß man ein Gemisch von Isoxazol und Pyrazol erhalten hatte. Die Substanzen waren aber in so geringer Menge vorhanden, daß man sie nur durch

[1]) B. **28**, 2952 (1895).
[2]) B. **17**, 812 (1884).

Geruch feststellen konnte. Aus dem Anteil an Pyrazol versuchte man noch das Pikrat herzustellen. Nach längerem Bemühen entstand ein fester Körper, der aber uneinheitlich zwischen 124° und 180° schmolz. Versuche größere Substanzmengen zu erhalten, scheiterten daran, daß die Bomben schon bei einer Temperatur von 160—170° den Druck nicht aushielten. Ebensowenig erzielte man Erfolge bei der Einwirkung von Anilin und dessen Chlorhydrat auf das Isoxazol. Man erhielt stets das Ausgangsprodukt zurück, selbst bei Zusatz von Zinkchlorid. Bei weiterer Steigerung der Temperatur auf 180—200° trat auch hier Verharzung ein.

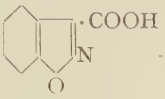
Aus diesen Versuchen darf man wohl schließen, daß sich Isoxazole, wenn überhaupt, nicht so glatt in Pyrazole überführen lassen, daß man diese Körper auf diesem Wege bereiten könnte. Schon Claisen[1]) bemerkt, daß es ihm leider nicht gelungen sei, einen Zusammenhang zwischen den Isoxazolen und Pyrazolen durch Ersatz des Sauerstoffs durch die Imido- oder Phenylimido-Gruppe herzustellen. Auch Stuhlmann[2]) gibt an, daß er bei der Behandlung des 3-Methyl-5-phenyl-isoxazols mit Methylamin, trotz aller möglichen Änderungen der Versuchsbedingungen außer undefinierbaren Harzen, nur geringe Mengen von Basen erhielt, die er aber nicht als Pyrazole identifizieren konnte.

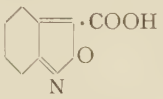
Nachdem K. v. Auwers, Th. Bahr und E. Frese[3]) das Tetrahydrobenz-isoxazol und sein 1-Methyl-Derivat untersucht hatten, war es wünschenswert auch die von diesen Verbindungen sich ableitenden Verbindungen kennen zu lernen. Ließ man auf Cyclohexanon-oxalester,



[1]) B. **24**, 3903 (1891).
[2]) H. Stuhlmann, Dissertation Marburg 1926.
[3]) A. **441**, 54 (1924).

der nach der Vorschrift von Kötz[1]) hergestellt wurde, Hydroxylamin einwirken, so war zu erwarten, daß analog den Versuchen Claisens zwei isomere Tetrahydrobenzisoxazol-carbonsäuren sich bilden würden:

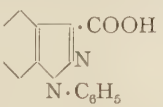
I. 

II. 

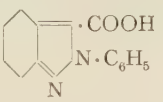
In der Tat entstanden sowohl in essigsaurer wie in salzsaurer Lösung Mischprodukte, jedoch ließen sich aus ihnen keine einheitlichen Substanzen mit scharfen Schmelzpunkten herausarbeiten.

Man wandte sich nun der freien Cyclohexanon-oxalsäure zu. In essigsaurer wie in salzsaurer Lösung erhielt man ein und dasselbe Produkt vom Schmelzpunkt 153—154°. Nur in einem einzigen Falle, und zwar in salzsaurer Lösung entstand auch in geringer Menge eine Substanz, die bei 133—134° schmolz. Da man immer ein Rohprodukt vom Schmelzpunkt 148—150° bekam, vermutete man, daß ein Säuregemisch vorliegen könnte. Da nun die hochschmelzende Säure ein schwer lösliches Kupfersalz bildete, hoffte man aus dem Rohprodukt noch die niedrigschmelzende Substanz erhalten zu können, wenn man die hochschmelzende Säure zuerst in Form ihres Kupfersalzes abschied, um aus dem Filtrat durch Ansäuern das vermutete Isomere zu gewinnen. Man erhielt hierbei aber wieder eine Säure vom Schmelzpunkt 153—154°.

Um die Konstitution der Säure zu ermitteln, versuchte man sie durch Erhitzen mit Anilin in eine der bekannten Phenyl-tetrahydroindazol-carbonsäuren[2])



Fp. 163—164°



Fp. 194—195°

[1]) A. **350**, 204 (1906).
[2]) A. **453**, 226 (1927).

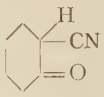
überzuführen. Es wurde eine Substanz erhalten, die bei 161—163° schmolz. Sie zeigte aber mit der 1-Phenyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure starke Schmelzpunktsdepression. Die Analyse ergab, daß sich lediglich das Anilinsalz der Tetrahydrobenz-isoxazol-carbonsäure gebildet hatte. Ein weiterer Versuch durch Abspaltung von CO_2 aus der Säure zum Tetrahydrobenz-isoxazol zu gelangen, um dann durch das Verhalten gegen Natriumäthylat die Struktur festzulegen, mißlang, da sich die Substanz selbst bei Destillation im Kohlensäurestrom vollkommen zersetzte.

Leider konnte somit die Struktur der Säure nicht festgelegt werden. Vielleicht kann man auch hier Vergleiche ziehen zwischen ihr und den analog gebauten Phenyl-tetrahydro-indazol-carbonsäuren in bezug auf die Schmelzpunktsverhältnisse, wie es Claisen bei den Methyl-isoxazol-carbonsäuren, die er in Parallele zu den Phenyl-methyl-pyrazol-carbonsäuren stellte, getan hat. Darnach müßte man der Säure die Formel (II), also einer β,γ-Tetrahydrobenz-isoxazol-α-carbonsäure erteilen.

C. Über Cyan-cyclohexanone.

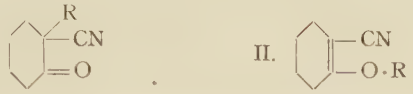
Bei ihren Arbeiten über Tetrahydrobenz-isoxazole kamen K. v. Auwers, Th. Bahr und E. Frese[1]) durch die Aufspaltung der α,β-Derivate mittels Natriumäthylat zu Cyan-cyclohexanonen und benutzten dies, um diese Körperklasse einer weiteren Untersuchung zu unterziehen.

Wurde das Cyan-cyclohexanon



[1]) A. 441, 62 (1925).

alkyliert[1]), so entstanden stets zwei isomere Alkylderivate, ein C-Derivat (I) und ein O-Äther (II):



Die genannten Autoren suchten nun festzustellen, inwiefern bei Anwendung des Natriumsalzes die Bildung der beiden Isomeren von der Natur des Halogenalkyls abhängt. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß die Haloide mit geringer Valenzbeanspruchung, wie Allyl und Benzyl, überwiegend C-Derivate liefern, während Radikale, wie Äthyl und Propyl, die Bildung von O-Derivaten begünstigen. Methyl nahm eine Mittelstellung ein. Ebenso ergaben sich bei der Entstehung der Isomeren gewisse Beziehungen in bezug auf die Umsetzungsdauer und die Art des Halogens. Je rascher nämlich die Reaktion verlief, desto mehr C-Derivat entstand, und die Neigung zur Bildung von C-Derivaten nahm bei ein und demselben Radikal in der Reihenfolge Jodid, Bromid, Chlorid ab.

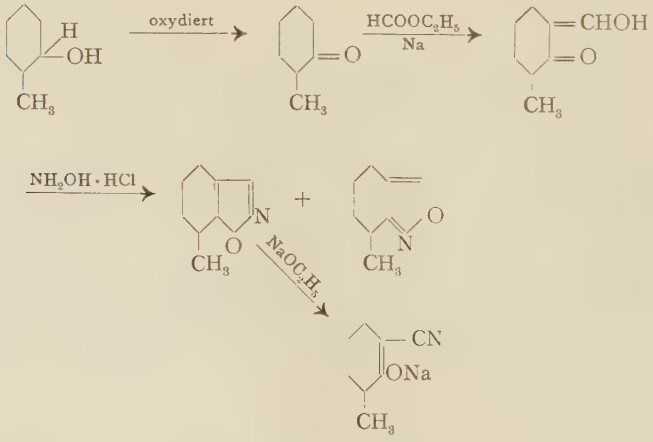
Später wurden diese Versuche von Chr. Wiegand[2]) wiederholt. Um zu möglichst genauen Resultaten zu kommen, achtete er besonders auf die Gleichheit der Versuchsbedingungen. Er brachte stets die gleiche Menge Natriumsalz mit der anderthalbfach molekularen Menge des jeweiligen Halogenalkyls in Reaktion. Als Lösungsmittel verwandte er absoluten Äthylalkohol und erhitzte das Gemisch bis zur neutralen Reaktion. Die Trennung der beiden Isomeren erfolgte mit Hilfe von Semicarbazid, da nur die C-Derivate als Ketone Semicarbazone geben. Im großen und ganzen ergab sich dasselbe wie bei den Versuchen von Th. Bahr.

Anknüpfend an diese Arbeiten untersuchte ich die Ver-

[1]) A. **441**, 69 (1925).
[2]) Chr. Wiegand, Dissertation Marburg 1927.

hältnisse beim 1-Methyl-3-cyan-cyclohexanon-(2) (I) und 1,3-Dimethyl-4-cyan-cyclohexanon-(5) (II):

Man ging aus vom betreffenden Cyclohexanol, oxydierte dieses mit Beckmannscher Mischung zum Cyclohexanon und führte dieses nach K. von Auwers und F. Krollpfeiffer[1]) in das Oxymethylencyclohexanon über. Dieses behandelte man nach der Vorschrift von K. von Auwers, Th. Bahr und E. Frese[2]) mit salzsaurem Hydroxylamin und gelangte so zu einem Gemisch der beiden Tetrahydrobenz-isoxazole. Mittels Natriumäthylat wurde nun das α,β-Tetrahydrobenz-isoxazol zum Natriumsalz des Cyancyclohexanons aufgespalten. Den Reaktionsverlauf stellt folgendes Formelschema dar:

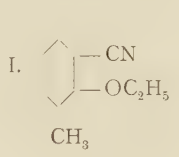


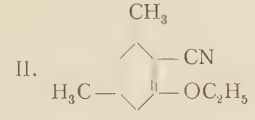
[1]) B. 48, 1229 (1915).
[2]) A. 441, 61 (1925).

Bei den Alkylierungen wurden stets 5 g Natriumsalz des betreffenden Cyan-cyclohexanons mit der anderthalbfach molekularen Menge Alkylbromid in 25 ccm absolutem Alkohol unter Quecksilberverschluß bis zur neutralen Reaktion erhitzt. Die Aufarbeitung geschah wie bei Wiegand.

Man erwartete nun auch hier Gemische von einem C-Derivat und einem O-Äther zu erhalten. Es stellte sich aber heraus, daß Äthylbromid in beiden Fällen nur das O-Derivat lieferte, Benzyl- und Allyl-bromid dagegen ausschließlich C-Derivate bildeten. Hinsichtlich der Umsetzungsdauer ergaben sich dieselben Verhältnisse wie bei den früheren Versuchen. Während bei den letztgenannten Halogenalkylen die Reaktion innerhalb von 2—4 Stunden beendet war, mußte man beim Äthylbromid 30—40 Stunden erhitzen, bis das Gemisch neutral reagierte.

Die O-Äthyläther des 1-Methyl-2-äthoxy-3-cyan-cyclohexen-(2) (I) und des 1,3-Dimethyl-4-cyan-5-äthoxy-cyclohexen-(5) (II)

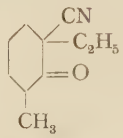


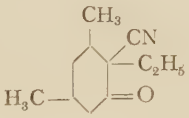


weichen insofern von den Eigenschaften anderer O-Äther ab, als sie sich schwer verseifen lassen. Man hatte sie daher erst für C-Derivate gehalten, bis eine spektrochemische Untersuchung diese Ansicht als irrtümlich erwies. Berechnete man nämlich aus den gefundenen Daten die spezifischen Exaltationen für die Formeln der C-Derivate, so ergaben sich folgende Werte:

	$E\Sigma_\alpha$	$E\Sigma_D$	$E(\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha)$	$E(\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha)$
III	+ 1,15	+ 1,24	+ 43 %	+ 43 %
IV	+ 1,37	+ 1,44	+ 46 %	+ 46 %

So hohe Exaltationen können aber Cyanketone von der Formel (III) und (IV)

III. 

IV. 

unmöglich besitzen, da in ihren Molekülen keine Konjugation vorhanden ist.

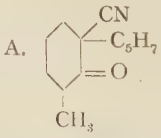
Faßt man dagegen die fraglichen Verbindungen als O-Äther auf, so erhält man die Werte:

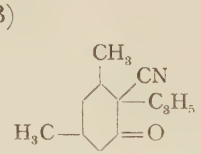
	$E\Sigma_\alpha$	$E\Sigma_D$	$E(\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha)$	$E(\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha)$
I	+ 0,47	+ 0,50	+ 25 %	+ 27 %
II	+ 0,74	+ 0,79	+ 31 %	+ 31 %

Diese Exaltationen sind verständlich, da die Moleküle der O-Äther das konjungierte System $-C=C-C\equiv N$ enthalten.

Als man die fraglichen Verbindungen in alkoholischer Lösung mit einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure erhitzte, wurden sie tatsächlich verseift. Daß dies so schwierig geschah, ist beim Äther I erklärlich, da hier offenbar sterische Hinderung vorliegt. Dagegen ist die Widerstandsfähigkeit des Körpers II nicht ohne weiteres einleuchtend, da hier ein solcher Grund nicht vorhanden ist.

Etwas ähnliches beobachtete man, als man das 1-Methyl-3-cyan-3-benzyl-cyclohexanon-(2) (A) und das 1, 3-Dimethyl-4-cyan-4-allyl-cyclohexanon-(5) (B)

A. 

B. 

in Semicarbazone zu verwandeln suchte, denn beide Substanzen blieben bei der Behandlung mit Semicarbazid unverändert. Bei (A) ist dies nicht verwunderlich, denn

solche Beispiele für das Ausbleiben der Semicarbazonbildung führt bereits Kötz[1]) an. Warum aber auch das Allylderivat (B) nicht mit Semicarbazid reagiert, ist ebensowenig zu erklären, wie die schwere Verseifbarkeit des O-Äthers (II).

Die besprochenen Versuche bestätigen im wesentlichen, daß Halogenalkyle mit locker gebundenem Halogenatom die Bildung von C-Derivaten anstreben, wie es auch Claisen[2]) bei der Alkylierung von Phenolen und K. von Auwers[3]) bei den Oxy-cumarilsäure-estern festgestellt hat. Merkwürdig ist nur, daß bei den substituierten Cyan-cyclohexanonen immer nur eins der beiden Isomeren erhalten werden konnte. Es scheint also, daß der Verlauf der Reaktion nicht allein von der Eigenschaft des Halogenalkyls, sondern auch von der Natur der zu alkylierenden Substanz abhängt.

---

[1]) A. **350**, 208 (1906).
[2]) A. **442**, 210 (1925).
[3]) B. **61**, 408 (1928).

Praktischer Teil.

A. Abkömmlinge des Dihydro-naphto-pyrazols.

I. Alkyl- und Aryl-Derivate.

α-Tetralon-oxalester.

Nach einer Vorschrift von W. Hückel[1]) ließ man ein Gemisch von 78 g α-Tetralon (Kp.$_{11\,mm}$ 126°) und 80 g Oxalester, das auf −11° abgekühlt war, langsam unter stetem Umschütteln in eine Lösung von 13,3 g (1 1/10 Mol) Natrium in 260 ccm absolutem Alkohol von der gleichen Temperatur eintropfen. Über Nacht blieb das Reaktionsgemisch an einem kühlen Ort stehen. Die fast ganz erstarrte Masse wurde in ein Gemisch von Eis und konz. Schwefelsäure eingetragen. Nach und nach schied sich ein orangegelber Niederschlag aus, der, umkristallisiert aus Methylalkohol, den angegebenen Schmelzpunkt 48—49° zeigte. Bei verschiedenen Ansätzen betrug die Ausbeute an reinem Produkt 60—70% der Theorie.

Dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure-äthylester.

Eine konzentrierte alkoholische Lösung von α-Tetralon-oxalester wurde tropfenweise mit Hydrazinhydrat unter Eiskühlung versetzt und bis zum Verschwinden der Enolreaktion stehen gelassen und das Reaktionsgemisch dann in Eiswasser gegossen. Nach einiger Zeit fiel ein fester Körper aus, der aber auf keinen konstanten Schmelzpunkt zu bringen

[1]) B. **57**, 1286 (1924).

war. Er wurde wieder in Alkohol gelöst und eine halbe Stunde auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht, worauf man wie vorher aufarbeitete. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol zeigte die Substanz den Schmelzpunkt 151,5°. In der Folge versetzte man einfach die alkoholische Esterlösung mit Hydrazinhydrat, kochte dreiviertel Stunde unter Rückfluß und arbeitete wie gewöhnlich auf. Die Ausbeute an reinem Produkt betrug 70—75 % der Theorie. Der Körper bildet ein weißes, kristallinisches Pulver, ist schwer löslich in Petroläther, leicht in Äther, Äthyl- und Methyl-alkohol.

0,1188 g Substanz: 12,35 ccm N (20°, 753 mm).
0,0773 g Substanz: 0,1972 g CO_2, 0,0413 g H_2O.

$C_{14}H_{14}O_2N_2$. Ber.: 69,4 % C, 5,8 % H, 11,6 % N.
Gef.: 69,6 % C, 6,0 % H, 11,7 % N.

Dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure.

Der Ester wurde in Alkohol gelöst und durch einstündiges Kochen mit überschüssiger alkoholischer Kalilauge unter Rückfluß verseift. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und die gebildete Säure durch verdünnte Salzsäure ausgefällt. Aus Methylalkohol schied sie sich in weißen Nadeln ab, die bei 269° schmolzen. Die Säure ist unlöslich in Äther und Benzin, schwer löslich in Eisessig, leicht in Äthyl- und Methyl-alkohol.

0,1174 g Substanz: 13,8 ccm N (17°, 748 mm).

$C_{12}H_{10}O_2N_2$. Ber.: 13,1 % N.
Gef.: 13,3 % N.

Methylierung des Dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure-äthylesters.

Ein Mol Ester wurde in Natriummethylatlösung (1 Atom Na) mit anderthalb Mol Jodmethyl unter Rückfluß und Quecksilberverschluß bis zur neutralen Reaktion erhitzt, der Alkohol darauf zum größten Teil abdestilliert und der

Rückstand mit Wasser versetzt. Es fiel ein weißer Körper aus, der zwischen 72° und 115° schmolz.

Verseifung des Estergemisches: Die Verseifung führte man in der folgenden, auch bei den anderen Derivaten angewandten Weise durch.

Der Ester wurde in Methylalkohol gelöst und mit der anderthalbfach molaren Menge Kalilauge unter Rückfluß gekocht. Die Verseifung war nach 1—2 Stunden eingetreten. Der Alkohol wurde abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und das Säuregemisch mit verdünnter Salzsäure ausgefällt.

Trennung der isomeren Säuren.

Das Säuregemisch kochte man mit der zehnfachen Menge 3%iger methylalkoholischer Salzsäure 6—7 Stunden unter Rückfluß, dampfte hierauf den Alkohol ab, versetzte den Rückstand mit Wasser und nahm den gebildeten Niederschlag in Äther auf. Mittels verdünnter Sodalösung entfernte man die nicht veresterte Säure und fällte sie durch verdünnte Salzsäure wieder aus. Zur Vorsicht behandelte man die Säure nochmals 5 Stunden in der angegebenen Weise, damit vollkommene Trennung der Isomeren erreicht wurde. Die ätherische Lösung des Esters wurde über Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der zurückbleibende Ester sofort verseift.

In der gleichen Weise verfuhr man bei den anderen Derivaten.

1-Methyl-dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure.

Die aus dem erhaltenen Ester durch Verseifen hergestellte Säure bildete, umkristallisiert aus Methylalkohol, grobe, farblose Kristalle. Fp. 258°. Die Säure ist leicht löslich in Alkohol, schwer in Äther.

0,0596 g Substanz: 6,5 ccm N (17°, 757 mm).

$C_{13}H_{12}O_2N_2$. Ber.: 12,3 % N.
Gef.: 12,5 % N.

2-Methyl-dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure.

Aus der Sodalösung wurde eine Säure erhalten, die sich aus Alkohol als weißes, kristallinisches Pulver abschied. Sie schmolz bei 243° und ist leicht löslich in Äthyl- und Methyl-alkohol, schwer in Äther.

0,0823 g Substanz: 9,2 ccm N (22°, 748 mm).
0,1074 g Substanz: 0,2700 g CO_2, 0,0528 g H_2O.

$C_{13}H_{12}O_2N_2$. Ber.: 68,4 % C, 5,3 % H, 12,3 % N.
Gef.: 68,6 % C, 5,5 % H, 12,3 % N.

Mengenverhältnis der beiden Isomeren:

64 % I-Derivat; 36 % II-Derivat.

1-Methyl-dihydronaphto-pyrazol.

Die entsprechende Carbonsäure wurde im Kolben, dessen Abflußrohr schräg nach oben gerichtet war, einige Minuten erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr stattfand. Hierauf wurde die Base im Vakuum überdestilliert. Sie ging unter 15 mm Druck bei 182° über und wurde sofort in ihr Pikrat verwandelt. Dieses bildet feine, hellgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 188°. Der Mischschmelzpunkt mit dem vermeintlichen 2-Derivat Wiegands war 187—189°.

2-Methyl-dihydronaphto-pyrazol.

Die Abspaltung von CO_2 aus der Carbonsäure geschah wie oben angegeben. Die Base war gleichfalls ein Öl und gab ein Pikrat, das bei 165—167° schmolz. Mit dem 1-Derivat Wiegands zeigte es keine Depression.

Äthylierung des Dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure-äthylesters.

Die Äthylierung wurde unter verschiedenen Bedingungen ausgeführt; die Ausbeute entsprach aber nie der Erwartung. Zuerst wurde genau so wie bei der Methylierung gearbeitet,

dann variierte man, indem man die Natriumäthylatlösung zutropfen ließ, oder einen großen Überschuß von Jodäthyl (3 Mol) anwandte und nach neutraler Reaktion nochmals 2 Mol Jodäthyl und die entsprechende Menge Natrium hinzufügte. Erhalten wurde ein bei 87—89° schmelzendes Estergemisch.

0,1417 g Substanz: 13,1 ccm N (20°, 747 mm).

$C_{16}H_{18}O_2N_2$. Ber.: 10,4 % N.
Gef.: 10,3 % N.

Das Gemisch wurde in der bekannten Weise verseift und ebenso die Trennung der isomeren Säuren herbeigeführt.

1-Äthyl-dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure.

Die Säure wurde aus Methylalkohol umkristallisiert. Farblose, grobe, hexagonale Kristalle; leicht löslich in Methyl- und Äthyl-alkohol, unlöslich in Äther. Der Schmelzpunkt ist 232—233°.

0,1228 g Substanz: 0,3126 g CO_2, 0,0626 g H_2O.

$C_{14}H_{14}O_2N_2$. Ber.: 69,4 % C, 5,8 % H.
Gef.: 69,4 % C, 5,7 % H.

2-Äthyl-dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure.

Aus Methylalkohol farblose, grobe Kristalle. Fp. 211° bis 212°. Leicht löslich in Methyl- und Äthyl-alkohol, unlöslich in Äther.

0,0779 g Substanz: 8,0 ccm N (17°, 755 mm).

$C_{14}H_{14}O_2N_2$. Ber.: 11,6 % N.
Gef.: 11,7 % N.

Das Mengenverhältnis der beiden Isomeren betrug:

72 % I-Derivat; 28 % II-Derivat.

1-Äthyl-dihydronaphto-pyrazol.

Wie bei den Methylderivaten wurde auch hier bei der Säure die Brenzreaktion ausgeführt. Der Siedepunkt der Base ließ sich nicht feststellen, da zu wenig Substanz vorhanden war. Das Pikrat zeigte roh den Schmelzpunkt 161° bis 163°, umkristallisiert aus Alkohol schmolz es bei 162° bis 163°.

Die Darstellung des 2-Derivates mußte unterbleiben, da Substanz in genügender Menge nicht zur Verfügung stand.

Kondensation des α-Tetralon-oxalesters mit Phenylhydrazin.

a) In salzsaurer Lösung.

5 g α-Tetralon-oxalester wurden in Alkohol gelöst und mit einer wässerigen Lösung von salzsaurem Phenylhydrazin versetzt. Nach einiger Zeit schied sich unter ziemlicher Erwärmung ein weiß-gelber Niederschlag ab, der roh bei 128—144° schmolz. Die Substanz wurde wieder in Alkohol gelöst und dreiviertel Stunde auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt. Hiernach zeigte das Rohprodukt den Schmelzpunkt 154—155°. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 155°.

b) In essigsaurer Lösung.

Zu einer alkoholischen Lösung von 5 g α-Tetralon-oxalester gab man 2,4 g Phenylhydrazin, die mit dem gleichen Volumen Eisessig (2,5 ccm) versetzt waren. Nach etwa 40 Minuten schied sich ein Niederschlag ab. Über Nacht war die Lösung fast ganz erstarrt. Das Rohprodukt schmolz bei 146—152°, umkristallisiert aus Alkohol bei 155°. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus salzsaurer Lösung erhaltenen Ester zeigte keine Depression.

Der Ester wurde in der üblichen Weise verseift und die entstandene Säure mit 3%iger methylalkoholischer Salz-

säure verestert. Es trat vollkommene Veresterung ein, wonach das 1-Derivat vorlag.

Ein Versuch in salzsaurer Lösung auch das 2-Phenyl-Derivat zu fassen, indem man in der Kälte arbeitete, mißlang. Nach Verseifen des Esters erhielt man dieselbe einheitliche Säure.

1-Phenyl-dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure-äthylester.

Der Ester bildet farblose, derbe Nadeln, die leicht löslich sind in Methyl- und Äthyl-alkohol, schwer in Äther. Er läßt sich aus Alkohol umkristallisieren und schmilzt dann bei 155°.

0,1182 g Substanz: 9,3 ccm N (18°, 758 mm).

0,1179 g Substanz: 0,3247 g CO_2, 0,0613 g H_2O.

$C_{20}H_{18}O_2N_2$. Ber.: 75,4 % C, 5,7 % H, 8,8 % N.
Gef.: 75,1 % C, 5,8 % H, 9,0 % N.

1-Phenyl-dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure.

Nach der Verseifung des Esters, die in der üblichen Weise geschah, erhielt man die Säure, die aus Alkohol in langspießigen Nadeln kristallisiert. Fp. 245°. Leicht löslich in Methyl- und Äthyl-alkohol, unlöslich in Äther und Benzin.

0,0944 g Substanz: 8,1 ccm N (17°, 753 mm).

$C_{18}H_{14}O_2N_2$. Ber.: 9,7 % N.
Gef.: 9,8 % N.

1-Phenyl-dihydronaphto-pyrazol.

Man erhielt die Base, indem man die Säure der Brenzreaktion unterwarf. Das Pikrat kristallisierte man aus Alkohol um. Fp. 141—142°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Pikrat des vermeintlichen 2-Derivates Wiegands war 140°.

Kondensation des α-Tetralon-oxalesters mit Methylhydrazin.

a) In schwefelsaurer Lösung.

5 g α-Tetralon-oxalester wurden in Alkohol gelöst. Hierzu gab man eine wässerige Lösung von 3,2 g Methylhydrazinsulfat. Innerhalb 5 Minuten fiel ein gelblich-weißer Niederschlag aus.

b) In essigsaurer Lösung.

Eine alkoholische Lösung von 5 g α-Tetralon-oxalester wurde mit einer wässerigen Lösung von 3,2 g Methylhydrazinsulfat, zu der man 1,8 g wasserfreies Natriumacetat hinzugefügt hatte, versetzt. Nach längerer Zeit schied sich ein Niederschlag aus.

Verseifung der beiden Ester: Die Verseifung geschah in der üblichen Weise. Erhalten wurde ein Säuregemisch, das zwischen 240—256° schmolz. Die Trennung der beiden Isomeren wurde wie bei den anderen Derivaten ausgeführt. Der gebildete Methylester lieferte nach dem Verseifen eine Säure vom Schmelzpunkt 258°, die sich mit dem bei der Methylierung des Dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäureesters erhaltenen 1-Derivate als identisch erwies. Aus dem Sodaauszug resultierte eine geringe Menge Substanz, die bei 243° schmolz und mit dem auf anderem Wege erhaltenen 2-Derivate keine Depression gab.

1-Methyl-dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure-methylester.

Weißer kristallinischer Körper, der aus Alkohol umkristallisiert wurde. Leicht löslich in Alkohol, schwerer in Äther. Fp. 169,5°.

0,0551 g Substanz: 5,6 ccm N (16°, 755 mm).

$C_{14}H_{14}O_2N_2$. Ber.: 11,0 % N.
Gef.: 11,7 % N.

Kondensation des α-Tetralon-oxalesters mit Benzylhydrazin.

5 g α-Tetralon-oxalester löste man in Alkohol und gab eine wässerige Lösung von 3,5 g Benzylhydrazinhydrat hinzu. Nach 10 Minuten begann ein gelb-weißer Körper auszufallen, der bei 157—158° schmolz.

Der Ester wurde wie üblich verseift und eine Probe der entstandenen Säure zurückverestert. Es wurde alles verestert. Darnach lag auch hier nur das 1-Derivat vor.

1-Benzyl-dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure-äthylester.

Kleine, farblose Nadeln aus Alkohol. Fp. 155—156°. Leicht löslich in Alkohol und Äther.

0,0853 g Substanz: 6,5 ccm N (16°, 757 mm).

$C_{21}H_{20}O_2N_2$. Ber.: 8,4 % N.
Gef.: 8,8 % N.

1-Benzyl-dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure.

Die Säure kristallisiert aus Alkohol in kurzen, derben, farblosen Nadeln, die bei 217—218° schmelzen. Leicht löslich in Äthyl- und Methyl-alkohol, unlöslich in Äther.

0,0888 g Substanz: 7,3 ccm N (14°, 745 mm).

$C_{19}H_{16}O_2N_2$. Ber.: 9,2 % N.
Gef.: 9,4 % N.

1-Benzyl-dihydronaphto-pyrazol.

Die zugehörige Säure wurde 50 Minuten lang im Ölbad auf 240—250° erhitzt. Hiernach ergab sich, daß die Brenzreaktion nur etwa zur Hälfte eingetreten war. Nun erhitzte man noch 5 Minuten mit freier Flamme; darnach war die Abspaltung von CO_2 beendet. Aus der erhaltenen öligen Base stellte man das Pikrat her, das man aus Alkohol umkristallisierte. Es bildet lange, derbe Spieße. Fp. 134—135°.

II. Acylderivate.

Benzoylhydrazon des α-Tetralon-oxalesters.

Ein Mol Ester, in wenig Alkohol gelöst, wurde mit einer Lösung von eineinviertel Mol salzsaurem Benzoylhydrazin und einigen Tropfen Salzsäure im Überschuß versetzt. Man ließ das Gemisch bei einer Temperatur von 30—40° stehen. Nach etwa 5 Stunden hatte sich ein kristallinischer Niederschlag gebildet. Dieser zeigte nach dem Umkristallisieren aus Alkohol den Schmelzpunkt 130—131°. Grobe, farblose Kristalle, leicht löslich in Methyl- und Äthyl-alkohol und Eisessig, unlöslich in Äther.

Durch Kochen mit Eisessig war Ringschluß nicht zu erzwingen.

0,1360 g Substanz: 0,3458 g CO_2, 0,0678 g H_2O.

$C_{21}H_{20}O_4N_2$. Ber.: 69,2 % C, 5,5 % H.
Gef.: 69,3 % C, 5,6 % H.

Versuch zur Darstellung des 1-Acetyl-dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure-äthylesters.

Der Dihydronaphto-pyrazol-carbonsäureester wurde mit der dreifachen Menge Acetylchlorid 9 Stunden unter Rückfluß erhitzt, bis die Salzsäureentwicklung nachgelassen hatte. Da nach dem Abdestillieren des Acetylchlorids eine ölige Substanz zurückblieb, die auch beim Verreiben mit den verschiedensten Lösungsmitteln nicht fest wurde, ließ man sie längere Zeit stehen. Hiernach hatten sich Kristalle ausgeschieden. Die Masse wurde auf Ton abgepreßt und schmolz alsdann bei 150—152°. Keine Depression mit dem Ausgangsmaterial.

1-Acetyl-dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure.

Die Säure wurde mit der zehnfachen Menge Acetylchlorid 10 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die nach dem Abdestillieren des überschüssigen Chlorids zurückbleibende zähflüssige Masse wurde in Eis sofort fest und ließ sich aus

Schwerbenzin umkristallisieren. Sie schmolz bei 158—159°, indem sie gleichzeitig in ein Diketopiperazin überging. Farblose Nädelchen, leicht löslich in Aceton und Äther, schwer in Schwerbenzin. Derselbe Körper wurde mit Essigsäureanhydrid erhalten.

0,1094 g Substanz: 10,7 ccm N (19°, 749 mm).

$C_{14}H_{12}O_3N_2$. Ber.: 10,9 % N.
Gef.: 11,0 % N.

1-Carbäthoxy-dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure-äthylester.

Man erhitzte den Ester 7 Stunden mit der vierfachen Menge Chlorkohlensäureäthylester. Nach dem Abdestillieren des Chlorkohlensäureesters wurde der gallertartige Rückstand längere Zeit mit Benzol verrieben, bis er erstarrte. Umkristallisiert aus Äther schmolz die Substanz bei 71—72°. Farblose, quadratische Säulen, leicht löslich in Alkohol und Äther, sehr leicht in Benzol.

0,1076 g Substanz: 9,0 ccm N (20°, 743 mm).

$C_{17}H_{18}O_4N_2$. Ber.: 8,9 % N.
Gef.: 9,3 % N.

1-Carbäthoxy-dihydronaphto-pyrazol-3-carbonsäure.

Die Säure wurde mit der zehnfachen Menge Chlorkohlensäureäthylester 10 Stunden unter Rückfluß gekocht. Danach war sie bis auf einen kleinen Rest in Lösung gegangen. Der Rückstand wurde abfiltriert und darauf der überschüssige Ester abdestilliert. Der gallertartige Rückstand wurde mit Äther verrieben, bis er fest wurde. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol hatte die Substanz den Schmelzpunkt 137—138°. Farblose, lange, nadelförmige Prismen, unlöslich in Äther und Petroläther, leicht in Benzol, schwerer in Alkohol.

Durch Kochen mit 3%iger äthylalkoholischer Salzsäure wurde die Säure verestert. Der erhaltene Ester zeigte keine Depression mit dem aus Dihydronaphto-pyrazol-carbonsäureester und Chlorkohlensäureester dargestellten.

0,1039 g Substanz: 8,8 ccm N (16°, 755 mm).

$C_{15}H_{14}O_4N_2$. Ber.: 9,8 % N.
Gef.: 9,7 % N.

Diketopiperazin.

Ein Mol Dihydronaphto-pyrazol-carbonsäureester wurde mit einem Mol Benzoylchlorid langsam im Ölbade erhitzt. Bei 150° setzte Salzsäureentwicklung ein. Unter langsamer Steigerung der Temperatur auf 170° wurde solange erhitzt, bis keine Salzsäureentwicklung mehr stattfand. Nach dem Abdestillieren des Benzoylchlorids hinterblieb ein gelber Körper, der in Methyl-Äthyl-alkohol, Äther, Benzol und Eisessig unlöslich, in Xylol etwas löslich war. Zur Reinigung wurde die Substanz erst mit Alkohol, dann mit Benzol ausgekocht. Es war ein Diketopiperazin entstanden.

0,1052 g Substanz: 13,5 ccm N (19°, 751 mm).

$C_{24}H_{16}O_2N_4$. Ber.: 14,3 % N.
Gef.: 14,5 % N.

B. Versuche in der Isoxazol- und Tetrahydrobenzisoxazol-Reihe.

α-Methyl-isoxazol-γ-carbonsäureäthylester.

Der Ester wurde aus der entsprechenden Säure durch Veresterung mit konz. Schwefelsäure und absolutem Alkohol hergestellt. Er bildet ein farbloses Öl, das bei 120° (20 mm) siedet und nach einiger Zeit erstarrt. Fp. 26°.

$d_4^{56,6} = 1{,}0903.$

$n_\alpha = 1{,}44162$; $n_{He} = 1{,}44501$; $n_\beta = 1{,}45231$; $n_\gamma = 1{,}45891$ bei 56,6°.

	M_α	M_{He}	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Berechnet für $C_7H_9O''O_2^{O-N=C}$ (155,08)	37,73	37,96	0,77	1,21
Gefunden	37,61	37,86	0,78	1,27
EM	−0,12	−0,10	+0,01	+0,06
EΣ	−0,08	−0,06	+1 %	+5 %

γ-Methyl-isoxazol-α-carbonsäureäthylester.

Die Substanz wurde auf die gleiche Weise wie oben angegeben gewonnen. Kp. 120,5° (22 mm). Fp. 28°. Mit dem isomeren Ester zeigt sie keine Schmelzpunktsdepression.

$d_4^{56,8} = 1{,}0882.$

$n_\alpha = 1{,}44275$; $n_{He} = 1{,}44613$; $n_\beta = 1{,}45400$; $n_\gamma = 1{,}46069$ bei 56,8°.

	M_α	M_{He}	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Berechnet für $C_7H_9O''O_2^{O-N=C}$ (155,08)	37,73	37,96	0,77	1,21
Gefunden	37,76	38,01	0,83	1,32
EM	−0,03	+0,05	+0,06	+0,11
EΣ	+0,02	+0,03	+8 %	+9 %

α-Methyl-isoxazol-γ-carbonsäure.

Nach der Vorschrift von Zöpfchen[1]) wurden 24 g frisch destillierter Acetonoxalester, dargestellt nach Knorr[2]), mit 10,5 g Hydroxylaminchlorhydrat und 50 ccm Eisessig versetzt. Dieses Gemisch erwärmte man ungefähr eine Stunde auf dem Wasserbade. Hierauf wurde der größte Teil des

[1]) H. Zöpfchen, Dissertation Kiel 1899.

[2]) B. 20, 2189 (1887).

Eisessigs abgedampft und die dunkelbraun gefärbte Lösung sofort abgekühlt, worauf sich der größte Teil der Säure abschied. Man kristallisierte aus Wasser um. Die Substanz schmolz wie angegeben bei 178°. Die Ausbeute betrug 55% der Theorie.

γ-Methyl-isoxazol-α-carbonsäure.

Nach den Angaben von Schob[1]) ließ man 20 g Natracetonoxalester und 55 ccm konz. Salzsäure aufeinander einwirken. Nach und nach fügte man 8 g fein zerriebenes Hydroxylaminchlorhydrat hinzu. Dieses Gemisch wurde unter öfterem Umschütteln 3 Tage bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Darnach dampfte man auf dem Wasserbade zur Trockene ein, löste den Rückstand in heißem Wasser und ließ die Säure auskristallisieren, die bei 210—211° schmolz. Die Ausbeute entsprach den Angaben und betrug 65,7% der Theorie. Ein Gemisch beider Methyl-isoxazol-carbonsäuren schmolz zwischen 174° und 192°.

γ-Methyl-isoxazol-α-carbonsäure-anilid.

Man erhitzte die Säure mit der zehnfachen Gewichtsmenge Anilin 45 Minuten lang zum gelinden Sieden. Beim Verreiben mit verdünnter Salzsäure schied sich ein fester Körper aus, der in Soda unlöslich war und roh den Schmelzpunkt 151—155° hatte. Er wurde aus verdünntem Methylalkohol umkristallisiert und schmolz dann bei 157—158°. Farblose, derbe Nadeln. Leicht löslich in Äthyl- und Methylalkohol, Äther und Benzol; unlöslich in Petroläther.

0,0529 g Substanz: 6,5 ccm N (16°, 743 mm).

$C_{11}H_{10}O_2N_2$. Ber.: 13,9% N.
Gef.: 13,9% N.

---

[1]) A. Schob, Dissertation Kiel 1899.

α-Methyl-isoxazol-γ-carbonsäure und alkoholisches Ammoniak.

Nachdem bei Anwendung des C. Goldschmidtschen[1]) Verfahrens fast volkommene Verharzung eingetreten war, wurden die Versuchsbedingungen gemildert. Man erhitzte im Einschlußrohr nur 8 Stunden lang auf 140°. Der Rohrinhalt wurde fast zur Trockne eingedampft und auf Ton abgepreßt. Hierauf verrieb man mit Wasser, wobei der größte Teil der Substanz in Lösung ging. Die wässerige Lösung wurde eingeengt. Die erhaltene Substanz war leicht in Wasser löslich und fiel mit verdünnter Salzsäure wieder aus. Es war also das Ammoniumsalz der Säure entstanden. Jetzt wurde die ganze Lösung mit verdünnter Salzsäure kongosauer gemacht und eingeengt. Das Rohprodukt schmolz bei 183—195°. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser lag der Schmelzpunkt bei 194—203°. Mischschmelzpunkt mit der Ausgangssäure: 175—189°. Mischschmelzpunkt mit γ-Methyl-isoxazol-α-carbonsäure: 188—204°. Mischschmelzpunkt der beiden Methyl-isoxazol-carbonsäuren: 174—192°. Es war also ein Gemisch der beiden Säuren erhalten worden.

Der in Soda und kaltem Wasser unlösliche Teil wurde mit heißem Wasser behandelt und ging fast ganz in Lösung. Man engte ein und kristallisierte die erhaltene Substanz aus Alkohol um. Der Schmelzpunkt lag über 270°. Die folgenden Analysenwerte paßten auf keinen Körper, der möglicherweise entstanden sein konnte.

0,0705 g Substanz: 11,7 ccm N (15°, 760 mm).
3,980 mg Substanz: 9,510 mg CO_2, 2,015 mg H_2O.
Gef.: 65,2 % C, 5,7 % H, 19,3 % N.

γ-Methyl-isoxazol-α-carbonsäure und alkoholisches Ammoniak.

Man erhitzte 8 Stunden lang auf 140° im Bombenrohr. Von den entstandenen Kristallen wurde eine Probe ge-

[1]) B. 28, 2952 (1895).

trocknet. Sie schmolz zwischen 170° und 198°. Mischschmelzpunkt mit der Ausgangssäure: 156—185°. Jetzt wurde in Wasser gelöst. Beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure bildete sich ein weißer Niederschlag, der den Schmelzpunkt 208—209° hatte. Mischschmelzpunkt mit der Ausgangssäure: 208—210°. Es war also auch hier das Ammoniumsalz der Säure entstanden. Beim weiteren 6stündigen Erhitzen auf 170—180° trat vollkommene Verharzung ein.

3-Methyl-5-phenyl-isoxazol und alkoholisches Ammoniak.

3 g 3-Methyl-5-phenyl-isoxazol, das man nach Ceresole[1]) hergestellt hatte, wurde mit 10 ccm alkoholischem Ammoniak 14 Stunden lang auf 230—240° erhitzt. Darnach war die Substanz fast ganz verharzt. Man spülte mit Alkohol aus, dampfte ihn fast ganz ab und nahm in Äther auf. Nach dem Verdampfen des Äthers im Vakuum erhielt man eine geringe Menge Öl, das zwischen 160° und 210° siedete. Es wurde mit verdünnter Salzsäure geschüttelt und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb eine ölige Substanz, die beim Verreiben mit Wasser nicht fest wurde, aber deutlich nach Isoxazol roch.

Als man die saure Lösung alkalisch machte, trat Geruch nach Pyrazol auf. Man schüttelte mit Äther aus, verdampfte ihn und erhielt ein Öl, das beim Verreiben nicht fest zu bekommen war. Darauf stelle man das Pikrat her, das zwischen 124° und 180° schmolz. Wegen der geringen Menge wurde auf Reinigung verzichtet.

Um größere Substanzmengen zu erhalten, wurden je 6 g 3-Methyl-5-phenyl-isoxazol mit 12 ccm alkoholischem Ammoniak angesetzt. Bei 160—170° hielten die Bomben aber den Druck nicht aus.

---

[1]) B. 17, 812 (1884).

3-Methyl-5-phenyl-isoxazol und Anilin.

Man erhitzte die Substanz mit der doppelten Gewichtsmenge Anilin anderthalb Stunden zum gelinden Sieden. Beim Verreiben mit verdünnter Salzsäure fiel ein fester Körper aus, der nach dem Abpressen auf Ton bei 64—67° schmolz. Mischschmelzpunkt mit der Ausgangssubstanz: 66—67°. Schmelzpunkt des 3-Methyl-5-phenyl-isoxazols: 67—68°. Es war also keine Reaktion eingetreten.

3-Methyl-5-phenyl-isoxazol und Anilinchlorhydrat.

Beim dreistündigen Erhitzen äquimolarer Mengen beider Substanzen im Ölbad auf 240—250° war keine Veränderung wahrzunehmen. Ebensowenig hatte man Erfolg, als man zweieinhalb Stunden bei einer Temperatur von 150—160° unter Zusatz von frisch geschmolzenem Zinkchlorid arbeitete. Steigerte man für dieselbe Zeit die Temperatur auf 180—200°, so war die Substanz fast ganz verharzt. Man verrieb mit verdünnter Salzsäure und ätherte aus. Aus dem ätherischen Auszug erhielt man eine geringe Menge Ausgangsmaterial zurück. Nachdem die wässerige Lösung alkalisch gemacht war, wurde wieder ausgeäthert. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieb ein ganz geringer bräunlicher Rückstand.

Cyclohexanon-oxalester und Hydroxylaminchlorhydrat.

a) In Eisessig.

Nach der Vorschrift von Zöpfchen[1]) versetzte man Cyclohexanon-oxalsäure-äthylester mit Hydroxylaminchlorhydrat und erwärmte das Gemisch dreieinhalb Stunden lang auf dem Wasserbade, bis kaum noch Salzsäureentwicklung bemerkbar war. Dann wurde der größte Teil des Eisessigs abdestilliert. Der Rückstand, eine dunkelbraune, zähflüssige Masse, wurde in Äther aufgenommen. Man zog mit Soda-

[1]) H. Zöpfchen, Dissertation Kiel 1899.

lösung aus, fällte die Substanz mit verdünnter Salzsäure und nahm das ausgeschiedene braune Öl in Äther wieder auf. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb eine schmierige Masse zurück, die auf Ton abgepreßt wurde. Man kristallisierte sechsmal aus Wasser um. Fp. 144—150°.

b) In konz. Salzsäure.

Man gab nach der Vorschrift von Schob[1]) 5 g Cyclohexanon-oxalester mit 10 ccm konz. Salzsäure und 1,75 g Hydroxylaminchlorhydrat zusammen. Dieses Gemisch ließ man unter häufigem Umschütteln zweieinhalb Tage bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde es fast zur Trockene eingedampft. Den Rückstand, ein dunkelbraunes Öl, nahm man in Äther auf und schüttelte mit Sodalösung durch. Beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure fiel ein fester Körper aus. Beim Umkristallisieren aus Benzol ließ sich kein einheitliches Produkt fassen. Nachdem man siebenmal umkristallisiert hatte, schmolz die Substanz bei 148—155°.

Aus der Ätherlösung erhielt man noch einen Körper, der roh den Schmelzpunkt 52—67° zeigte. Nach sechsmaligem Umkristallisieren aus Petroläther schmolz der Körper bei 60—67°.

Cyclohexanon-oxalsäure und Hydroxylaminchlorhydrat.

a) In essigsaurer Lösung.

4 g Säure, dargestellt nach Kötz und Michels[2]), wurden in wenig Wasser gelöst und mit einer konzentrierten wässerigen Lösung von 1,6 g Hydroxylaminchlorhydrat versetzt. Hierzu gab man 10 ccm Eisessig und erwärmte das Gemisch 3 Stunden auf dem Wasserbade. Beim Erkalten erstarrte es. Das Rohprodukt schmolz bei 151—154°. Es wurde aus Wasser umkristallisiert. Fp. 153—154°. Ausbeute 53,6 % der Theorie.

[1]) A. Schob, Dissertation Kiel 1899.

[2]) A. 350, 204 (1906).

b) In salzsaurer Lösung.

Man ließ ein Gemisch von 5 g Cyclohexanon-oxalsäure, in wenig Wasser gelöst, 2 g Hydroxylaminchlorhydrat und 10 ccm konz. Salzsäure einige Zeit bei Zimmertemperatur stehen. Die geringe Menge des Niederschlages, der sich gebildet hatte, wurde abgesaugt und auf dem Wasserbade getrocknet. Die Substanz hatte den Schmelzpunkt 131° bis 135° und war in Soda löslich. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser schmolz sie bei 133—134°.

Aus der Mutterlauge erhielt man einen Körper, der roh bei 148—150° schmolz. Man kristallisierte aus Wasser um. Fp. 153° bis 154°. Mischschmelzpunkt mit der aus essigsaurer Lösung bekommenen Substanz: 152—154°. Bei weiteren Ansätzen wurde die niedrigschmelzende Säure nicht mehr erhalten.

Da immer ein Rohprodukt vom Schmelzpunkt 148—150° erhalten wurde, bestand die Möglichkeit, daß hier doch noch ein Säuregemisch vorlag. Man untersuchte nun die Löslichkeitsverhältnisse einiger Salze beider Säuren und fand, daß die hochschmelzende Säure ein sehr schwer lösliches Kupfersalz bildete. Man hoffte daher, indem man aus dem Rohprodukt die hochschmelzende Säure zuerst als Kupfersalz abschied, aus dem Filtrat die niedrigschmelzende Säure isolieren zu können. Zu diesem Zwecke wurde nach genauer Neutralisation der wässerigen Lösung des Rohproduktes mit Ammoniak etwas mehr als die berechnete Menge Kupfersulfat in konzentrierter wässeriger Lösung zugegeben. Das gebildete Kupfersalz wurde abgenutscht, in Wasser gelöst und mit verdünnter Salzsäure die freie Säure ausgefällt. Sie hatte den Schmelzpunkt 153° bis 154°. Die Kupfersulfatlösung säuerte man mit Essigsäure an, leitete Schwefelwasserstoff in der Wärme ein und filtrierte das Kupfersulfid ab. Beim Erkalten der Lösung bildete sich ein weißer Niederschlag, der roh bei 149° bis 151° schmolz. Als er aus Wasser umkristallisiert war, zeigte er den Schmelzpunkt 153—154°. Es war also dieselbe Säure erhalten worden.

$\alpha,\beta(\beta,\gamma)$-Tetrahydrobenz-isoxazol-$\gamma(\alpha)$-carbonsäure.

Aus Wasser lange, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 153—154°. Leicht löslich in Methyl- und Äthylalkohol, Äther und Benzol, schwerer in Wasser, unlöslich in Benzin und Petroläther.

0,1524 g Substanz: 11,6 ccm N (18°, 751 mm).

$C_8H_9O_3N$. Ber.: 8,4 % N.
Gef.: 8,6 % N.

Anilinsalz der Tetrahydrobenz-isoxazol-carbonsäure.

Man erhitzte die Säure mit der dreifachen Gewichtsmenge frisch destillierten Anilins 25 Minuten lang zum gelinden Sieden. Beim Erkalten wurde das Gemisch fest. Aus Benzol lange, farblose, derbe Nadeln. Fp. 161—163°. Leicht löslich in Methyl- und Äthyl-alkohol und Äther, schwer in Benzol. Mischschmelzpunkt mit der 1-Phenyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure: 105—115°.

0,1030 g Substanz: 9,8 ccm N (17°, 737 mm).
0,1028 g Substanz: 9,8 ccm N (17°, 738 mm).

$C_{14}H_{16}O_3N_2$. Ber.: 10,8 % N.
Gef.: 10,6 % N, 10,7 % N.

C. Über Cyan-cyclohexanone.

1-Methyl-3-cyan-cyclohexanon-(2).

a) Äthylierung.

5 g Natriumsalz (ein Mol), das nach den Angaben von Bahr[1]) dargestellt war, wurden mit 5 g Äthylbromid (1½ Mol) in 25 ccm absolutem Alkohol unter Quecksilberverschluß auf dem Wasserbade 30 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach reagierte das Gemisch neutral. Man verdampfte den Alkohol zum größten Teil, gab Wasser hinzu und nahm das abgeschiedene Öl in Äther auf. Die ätherische Lösung

[1]) A. 441, 62 (1925).

wurde mit 1—2%iger Sodalösung durchgeschüttelt, um nicht umgesetztes 1-Methyl-3-cyan-cyclohexanon-(2) zu entfernen, und dann mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein Öl, das unter 11 mm Druck von 114—120° überging. Ausbeute: 3,4 g.

Trennung der Isomeren.

3,4 g Gemisch wurden in wenig Alkohol gelöst und mit einer konzentrierten wässerigen Lösung von 2,6 g Semicarbazid ($1^1/_{10}$ Mol) und 3,2 g Natriumacetat versetzt. Man ließ über Nacht stehen. Es hatte sich ein ganz geringer Niederschlag gebildet, der sich in Wasser löste. Aus dem Filtrat verdampfte man den Alkohol und zog den Rückstand mit Äther aus. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Sodalösung durchgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterblieb ein Öl, das den Siedepunkt 116° (11 mm) hatte. In alkoholischer Lösung war die Verseifung mit verdünnter Schwefelsäure nach vierstündigem Kochen erfolgt. Das Öl war also der O-Äther.

1-Methyl-2-äthoxy-3-cyan-cyclohexen-(2).

Farbloses Öl, das sich an der Luft rasch bräunt. Kp. 116° (11 mm).

0,1286 g Substanz: 9,6 ccm N (17°, 747 mm).

$C_{10}H_{15}ON$. Ber.: 8,5 % N.
Gef.: 8,4 % N.

$d_4^{19,6} = 0{,}9866$; $d_4^{20} = 0{,}9863$.

$n_\alpha = 1{,}48137$; $n_{He} = 1{,}48486$; $n_\beta = 1{,}49324$; $n_\gamma = 1{,}50077$ bei 19,6°.

$n_\alpha^{20} = 1{,}48119$; $n_{He}^{20} = 1{,}48468$.

	M_α	M_{He}	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Berechnet für $C_{10}H_{14}O{<}N{\equiv}C{+}H{\vdash}$ (165,13)	46,89	47,13	0,80	1,30
Gefunden	47,66	47,95	0,99	1,62
EM	+0,77	+0,82	+0,19	+0,32
EΣ	+0,47	+0,50	+25 %	+27 %

b) Benzylierung.

5 g Natriumsalz wurden mit 8 g Benzylbromid in 25 ccm absolutem Alkohol unter Quecksilberverschluß 4 Stunden lang erhitzt. Hiernach war die Reaktion beendet. Nach der üblichen Aufarbeitung trat bei der Destillation im Vakuum teilweise Zersetzung ein. Daher wurde die Substanz in Alkohol aufgenommen. Beim Hinzufügen von Wasser fiel ein fester Körper aus. Das Rohprodukt schmolz zwischen 54° und 80°. Ausbeute: 3 g. Es wurde zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Fp. 87—88°. Man vereinigte die Mutterlaugen, dampfte den Alkohol ab, versetzte mit Wasser und nahm in Äther auf. Nach dem Abdestillieren des Äthers erhielt man noch 0,9 g Substanz. Sie wurde in wenig Alkohol gelöst und in der üblichen Weise mit Semicarbazid behandelt. Man ließ über Nacht stehen und saugte dann den gebildeten Niederschlag ab. Der Körper schmolz bei 85—87° und zeigte keine Depression mit der aus Alkohol umkristallisierten Substanz. Aus dem Filtrat erhielt man noch eine geringe Menge Öl, das aber nicht identifiziert werden konnte. Der Körper, der bei 87—88° schmolz, wurde 6 Stunden lang in alkoholischer Lösung mit verdünnter Schwefelsäure gekocht. Es trat keine Verseifung ein. Es war also der C-Äther entstanden.

1-Methyl-3-benzyl-3-cyan-cyclohexanon-(2).

Aus Alkohol farblose, derbe Spieße. Fp. 87—88°. Sehr leicht löslich in Äther und Methylalkohol, leicht in Äthylalkohol und Petroläther.

0,1212 g Substanz: 6,7 ccm N (17°, 753 mm).

$C_{15}H_{17}ON$. Ber.: 6,2 % N.
Gef.: 6,3 % N.

α,β- und *β,γ-*[1′,3′-Dimethyl-tetrahydrobenz]-isoxazol.

24 g 1,3-Dimethyl-4-oxymethylen-cyclohexanon-(5), das man nach Saß[1]) hergestellt hatte, versetzte man nach der

[1]) A. **444**, 204 (1925).

Vorschrift von Bahr[1]) mit 11,6 g salzsaurem Hydroxylamin. Das Gemisch ließ man solange stehen, bis kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen war. Darauf dampfte man den Alkohol unter Anwendung eines Hempelschen Aufsatzes im Vakuum bei 45—50° ab, versetzte den Rückstand mit Wasser, nahm in Äther auf und trocknete mit Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde das Öl im Vakuum rektifiziert. Kp. 102—105° (11 mm). Ausbeute: 15 g.

0,1498 g Substanz: 12,1 ccm N (16°, 756 mm).

$C_9H_{13}ON$. Ber.: 9,3 % N.
Gef.: 9,3 % N.

Das Gemisch ist ein farbloses Öl und bildet keine Quecksilberdoppelverbindung.

Natriumsalz des 1,3-Dimethyl-4-cyan-cyclohexanon-(5).

14 g 1,3-Dimethyl-tetrahydrobenz-isoxazol in 210 ccm absolutem Äther wurden mit einer Lösung von 3,8 g Natrium in absolutem Alkohol langsam unter guter Kühlung versetzt. Alsbald schied sich das Natriumsalz des 1,3-Dimethyl-4-cyan-cyclohexanon-(5) aus. Man ließ über Nacht im Eisschrank stehen. Dann wurde das Natriumsalz abgesaugt, dreimal mit absolutem Äther gewaschen und auf dem Wasserbade getrocknet. Ausbeute: 10 g.

1,3-Dimethyl-cyclohexanon-(5).

a) Allylierung.

5 g Natriumsalz in 25 ccm absolutem Alkohol wurden mit 5,3 g Allylbromid 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man arbeitete wie gewöhnlich auf. Das Öl ging zwischen 116° und 128° bei 12 mm über und erstarrte zum größten Teil. Die feste Substanz wurde abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Fp. 88—89°. Das Öl brachte man in der

[1]) A. 441, 62 (1925).

üblichen Weise mit Semicarbazid zusammen. Der gebildete Niederschlag war identisch mit dem aus Alkohol erhaltenen Körper. Aus dem Filtrat verdampfte man den Alkohol, fügte Wasser hinzu und ätherte aus. Aus der ätherischen Lösung erhielt man eine geringere Menge Öl, das aber bei der Destillation im Vakuum verharzte. Die feste Substanz war nach 5stündigem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure in alkoholischer Lösung noch unverändert. Man hatte also das C-Derivat bekommen.

1,3-Dimethyl-4-allyl-4-cyan-cyclohexanon-(5).

Farblose, derbe Balken aus Alkohol. Fp. 88—89°. Leicht löslich in Äther, Äthyl- und Methyl-alkohol.

0,0677 g Substanz: 4,5 ccm N (17°, 748 mm).

$C_{12}H_{17}ON$. Ber.: 7,3 % N.
Gef.: 7,5 % N.

b) Äthylierung.

5 g Natriumsalz in 25 ccm absolutem Alkohol wurden mit 5 g Äthylbromid 40 Stunden lang auf dem Wasserbade unter Rückfluß und Quecksilberverschluß bis zur neutralen Reaktion erhitzt. Ausbeute: 3,1 g Gemisch. Kp. 128—135° (10 mm). Semicarbazonbildung trat nicht ein. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man ein Öl, das bei 132°, 11 mm siedete. Verseifung mit verdünnter Schwefelsäure war erst nach 5 Stunden eingetreten. Man hatte also den O-Äther erhalten.

1,3-Dimethyl-4-cyan-5-äthoxy-cyclohexen-(5).

Farbloses Öl. Kp. 132° (11 mm).

0,0971 g Substanz: 6,7 ccm N (14°, 747 mm).

$C_{11}H_{17}ON$. Ber.: 7,8 % N.
Gef.: 7,9 % N.

$d_4^{19} = 0{,}9713$; $d_4^{20} = 0{,}9705$.

$n_\alpha = 1{,}48369$; $n_{He} = 1{,}48729$; $n_\beta = 1{,}49609$; $n_\gamma = 1{,}50374$ bei 19,0°.

$n_\alpha^{20} = 1{,}48324$; $n_{He}^{20} = 1{,}48684$.

	M_α	M_{He}	$M_\beta - M_\alpha$	$M_\gamma - M_\alpha$
Berechnet für $C_{11}H_{16}O\langle N{\equiv}C{+}H\rangle$ (179,15)	51,49	51,74	0,87	1,40
Gefunden	52,74	53,07	1,14	1,85
EM	+ 1,25	+ 1,33	+ 0,27	+ 0,45
EΣ	+ 0,74	+ 0,79	+ 31 %	+ 31 %

Vorliegende Arbeit wurde im Chemischen Institut der Universität Marburg im Mai 1928 begonnen und Ende Wintersemester 1929/30 abgeschlossen.

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Geheimen Regierungsrat Professor Dr. K. v. Auwers,

unter dessen Leitung diese Arbeit entstand, bin ich für seine gütige Unterstützung und rege Anteilnahme zu großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Ich, Franz Peter Joseph Enbergs wurde am 24. September 1903 als Sohn des verstorbenen praktischen Arztes Dr. med. Theodor Enbergs und seiner Ehefrau Josephine, geb. Körner, zu Gladbeck (Westfalen) geboren. Ich besitze die preußische Staatsangehörigkeit und bin katholischer Konfession.

Von Ostern 1910 bis Ostern 1914 besuchte ich die Volksschule in Gladbeck (Westfalen), von da ab das städtische Realgymnasium zu Gladbeck (Westfalen), das ich Ostern 1923 mit dem Zeugnis der Reife unter Befreiung von der mündlichen Prüfung verließ.

Darauf studierte ich Chemie:

in Münster vom Sommersemester 1923 bis einschließlich Sommersemester 1924;

in Erlangen vom Wintersemester 1924/25 bis einschließlich Wintersemester 1925/26; hier bestand ich das erste Verbandsexamen am 3. März 1926;

in Marburg vom Sommersemester 1926 ab. Hier bestand ich das zweite Verbandsexamen am 2. Mai 1928.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Münster: Busz, Fricke, Hase, Heinermann, Ott, Rohmann, Schenck, Schmidt;

in Erlangen: O. Fischer, Henrich, Pummerer, Scheibe;

in Marburg: Anschütz, v. Auwers, Baars, Krollpfeiffer, Meerwein, Reißert, Strecker, Thiel, Weigel, Wittig.